

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

начальника образовательного центра Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова

д.м.н., профессора Ирины Александровны Косенко

на диссертационную работу Жиляевой Екатерины Павловны

«Фотодинамическая терапия рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза после органосохраняющего лечения», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 - онкология

СООТВЕТСТВИЕ ДИССЕРТАЦИИ СПЕЦИАЛЬНОСТИ И ОТРАСЛИ НАУКИ, ПО КОТОРЫМ ОНА ПРЕДСТАВЛЕНА К ЗАЩИТЕ

Диссертационное исследование Жиляевой Екатерины Павловны «Фотодинамическая терапия рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза после органосохраняющего лечения» посвящено проблеме лечения пациентов с рецидивом меланомы сосудистой оболочки глаза с использованием нового органосохраняющего метода лечения. Содержание диссертационной работы соответствует специальности 14.01.12 - онкология и отрасли «медицинские науки».

Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2021-2025 годы, утвержденных Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 № 156 «О приоритетных направлениях научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021-2025 годы» (пункт 2 - Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства: диагностика, медицинская профилактика и лечение инфекционных, включая вирусной этиологии, и инфекционных заболеваний, экспертиза качества медицинской помощи).

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИИ

Развитие органосохраняющих методов лечения можно назвать трендом современной онкологии. Особое значение они приобретают при визуально очевидных дефектах после применения органосохраняющих методов. Последнее справедливо для меланомы сосудистой оболочки глаз (меланома хориоидеи (МХ)), которая встречается в 85–94% среди опухолей сосудистой оболочки. Частота рецидивов после лечения названной патологии также достаточно высока и составляет 10 – 20%. Основным методом лечения этих пациентов является хирургический, который, не являясь гарантией выздоровления, ведет к потере органа зрения.

В этой связи разработка новых методов ранней диагностики и лечения рецидива меланомы хориоидеи, которые позволяют сохранить орган зрения и остаточные зрительные функции, несомненно актуальна.

Во многих странах мира успешно развивается новый метод лечения злокачественных заболеваний – фотодинамическая терапия (ФДТ). Она основана на применении трех составляющих: лекарственного средства – фотосенсибилизатора, лазерного излучения при определенной длине волны и кислорода. В его основе лежит активация накопившегося в опухоли вещества – фотосенсибилизатора (ФС) видимым красным светом, которая приводит к возбуждению молекул кислорода и разрушению опухолевых клеток.

Действие синглетного кислорода считается наиболее значимым в механизме ФДТ. Однако в дальнейшем было установлено, что важен не только описанный выше цитотоксический эффект ФДТ, но и ее противососудистое действие. Есть мнение, что именно противососудистое действие метода определяет безрецидивную выживаемость пациентов.

Преимуществом метода является избирательность действия, минимальная токсичность для здоровых тканей, практически отсутствие каких-либо побочных реакций, допустимость многократного использования, относительно невысокая стоимость, а также возможность его комбинации с другими специальными воздействиями.

Наиболее часто используют локальную ФДТ, что связано с тем, что возможности метода ограничены глубиной поражения тканей – до 1,5 см.

Локальная ФДТ с успехом используется при терапии предраковых состояний и ранних форм рака, а также злокачественных новообразований кожи, слизистой оболочки полости рта, рака легкого, молочной железы, головного мозга и других опухолей. Местная ФДТ используется и с паллиативной целью для реканализации полых и трубчатых органов в случае опухолевого стеноза.

Имеются отдельные публикации о достижении удовлетворительных результатов в терапии рассматриваемым методом меланомы хориоидеи. Однако сообщения неоднозначны и отдаленных результатов не приводится. Сообщений о ФДТ рецидивов меланомы в доступной литературе не найдено.

Актуальность и социальная значимость данного исследования подтверждается тем, что диссертационная работа выполнена в рамках темы Государственной научно-технической программы «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», подпрограмма «злокачественные опухоли» (задание «Разработать и внедрить методы лечения рецидива и продолженного роста меланомы сосудистой оболочки глаза с использованием транспупиллярной термотерапии и фотодинамической терапии», номер госрегистрации 20192191 от 23.08.2019).

СТЕПЕНЬ НОВИЗНЫ РЕЗУЛЬТАТОВ, ПОЛУЧЕННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ, И НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫНОСИМЫХ НА ЗАЩИТУ

Научная новизна диссертации не вызывает сомнений. Соискателем обоснованы, разработаны и апробированы в клинической практике метод ранней диагностики рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза с использованием оптической когерентной томографии и новый органосохранный метод лечения данной патологии с использованием локальной фотодинамической терапии. Автор представил непосредственные, ближайшие и отдаленные результаты лечения рецидива новым методом и доказал приоритетность органосохраняющего лечения у пациентов с рецидивами меланомы хориоидеи.

ОБОСНОВАННОСТЬ И ДОСТОВЕРНОСТЬ ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций работы Жиляевой Е. П. не вызывает сомнений. Работа выполнена на достаточном материале – обследованы и изучены результаты специального лечения 88 пациентов, имеющих рецидив МХ. Изложенные в работе выводы и рекомендации основаны на анализе данных современной литературы по теме диссертации и на результатах собственных исследований.

Оценка эффективности лечения проведена по показателям локального контроля и анализа остроты зрения пациентов до и после использования фотодинамической терапии.

Анализ отдаленных результатов лечения пациентов осуществлен по показателям скорректированной и бессобытийной выживаемости.

Качественные и количественные данные обработаны адекватными поставленной цели и задачам методами статистической обработки, результаты которой представлены в тексте и таблицах. (Выживаемость пациентов в группах рассчитывалась по методу Каплана–Мейера с использованием log-rank теста для сравнения кривых выживаемости при использовании программ SPSS Statistics v. 21. В исследовании принят уровень статистической значимости $p=0,05$. При решении вопроса об отклонении нулевой гипотезы в пользу альтернативной считалось, что отклонение расчетной статистики от соответствующего распределения с критическим уровнем 0,05 и ниже является значимым, и нулевая гипотеза отвергалась. В ином случае предполагалось, что нет достаточных статистических оснований для отклонения нулевой гипотезы. Сравнение групп по качественным номинальным признакам проводилось по критерию χ^2 Пирсона в соответствии с условиями его применения).

НАУЧНАЯ, ПРАКТИЧЕСКАЯ, ЭКОНОМИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ С УКАЗАНИЕМ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ

Результаты выполненной диссертационной работы, выводы и практические рекомендации имеют научную значимость и важное значение для реальной клинической практики. Они обосновывают варианты тактики ведения пациентов с рецидивом меланомы сосудистой оболочки глаза. Развитие новых методов органосохраняющего лечения способствуют совершенствованию лечебно-диагностической помощи данной категории пациентов. Материалы диссертации апробированы, доложены на республиканских и зарубежных конференциях.

Утверждены Министерством Здравоохранения Республики Беларусь 2 инструкции по применению. Диссертант имеет 1 рационализаторское предложение. Эти обстоятельства подтверждают практическую значимость работы, результаты которой внедрены в практику 6-ти клинических учреждений здравоохранения Республики Беларусь и 2-х учреждений высшего образования.

Экономическая и социальная значимость полученных результатов обусловлена повышением качества жизни пациентов за счет сохранения остроты и поля зрения, а также собственно органа зрения у 83,7%. Применение нового метода лечения уменьшает экономические затраты благодаря сокращению длительности госпитализации с 5 до 2 дней, ненужности ежегодного протезирования органа, уменьшению инвалидизации из-за потери зрения и функции глазного яблока.

Результаты работы рекомендуются для использования:

- в практике врачей-лучевых диагностов, офтальмологов, онкологов-хирургов для диагностики и лечения пациентов с рецидивами меланомы хориоидеи;
- в образовательном процессе высших медицинских учреждений образования и в иных организациях по вопросам тактики ведения пациентов с меланомой сетчатки глазного яблока.

ОПУБЛИКОВАННОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ В НАУЧНОЙ ПЕЧАТИ

Научные работы соискателя в полной мере отражают содержание диссертационной работы и соответствуют цели, задачам и положениям, вынесенным на защиту.

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ: одна монография, 5 статей в журналах, включенных в перечень ВАК, из них 2 публикации в странах СНГ, 3 тезиса докладов. Утверждены Министерством Здравоохранения Республики Беларусь 2 инструкции по применению, принято и утверждено 1 рационализаторское предложение. Без соавторов опубликованы 2 статьи в рецензируемых журналах. Общий объем публикаций составляет 1,77 авторского листа.

СООТВЕТСТВИЕ ОФОРМЛЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ ТРЕБОВАНИЯМ ВАК

Оформление диссертационной работы Жилиевой Е.П. соответствует требованиям ВАК Республики Беларусь.

Диссертация изложена на 82 страницах и состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследований, изложенных в 2 главах, заключения и списка использованных источников, содержащего 119 литературных источников (из них 17 — на русском языке), 11 собственных публикаций. Работа содержит 9 таблиц, иллюстрирована 35 рисунками.

Во введении обоснована актуальность темы, указаны цель и задачи, научная новизна и научно-практическая значимость исследования, изложены основные положения, выносимые на защиту, приведены сведения об апробации. Однако в первой его части об актуальности ни разу не назван и не охарактеризован метод фотодинамической терапии, разработке которого

посвящена работа.

Первая глава диссертации включает в себя анализ отечественной и зарубежной научно-медицинской литературы, в первой части которой проанализированы данные о подходах к диагностике и динамическому наблюдению за пациентами данной категории с использованием специализированных офтальмологических методов исследования, а во второй - освещены современные подходы к лечению пациентов с установленным диагнозом меланомы сосудистой оболочки глаза и сведения о рецидивах. Вторая часть составляет 12 страниц. Но опять же метод фотодинамической терапии представлен тремя источниками на менее, чем полторастранице. О механизме действия и преимуществах этого метода лечения данных не приведено. Остальной материал посвящен перечислению возможностей брахитерапии, термотерапии, стереотаксической терапии, протонной терапии. В этой главе мне не хватило данных о разрабатываемом методе и четкого анализа представленного материала.

Во второй главе подробно и логически выстроено отражены материалы и методы исследования, описана общая структура исследования, критерии включения, способ формирования исследуемых групп, использованные методы лечения и статистической обработки данных..

Третья глава посвящена методу оптической когерентной томографии в качестве ранней диагностики рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза. Определены основные патогномонические признаки рецидива при использовании оптической когерентной томографии в динамическом наблюдении за пациентами данной категории.

Четвертая глава представляет результаты локального контроля пациентов с рецидивом меланомы сосудистой оболочки глаза с использованием нового модифицированного метода фотодинамической терапии.

Пятая глава посвящена анализу выживаемости (скорректированной, бессобытийной) пациентов с рецидивом меланомы сосудистой оболочки глаза в зависимости от метода лечения (ФДТ, БТ, энуклеация).

СООТВЕТСТВИЕ НАУЧНОЙ КВАЛИФИКАЦИИ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ, НА КОТОРУЮ ОН ПРЕТЕНДУЕТ

На основании изучения диссертационной работы, автореферата, опубликованных работ можно сделать вывод, что Жилыева Е.П. является грамотным специалистом и соответствует научной квалификации кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 — онкология (медицинские науки).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационное исследование Жилыевой Екатерины Павловны «Фотодинамическая терапия рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза после органосохраняющего лечения», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей новые решения в области органосохраняющего лечения офтальмологии и онкологии — повышение эффективности лечения пациентов с рецидивом меланомы сосудистой оболочки глаза путем разработки и внедрения фотодинамической терапии. Сформулированные автором задачи успешно решены. Актуальность поднятой проблемы, содержание ряда принципиально новых результатов, теоретическая и практическая значимость, обоснованность научных положений и выводов, достоверность результатов доказывают, что диссертационная работа Жилыевой Екатерины Павловны соответствует требованиям пункта 20 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь» ВАК Республики Беларусь, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 — онкология за:

- определение признаков рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза с использованием оптической когерентной томографии (куполообразный

хориоретинальный профиль, изменение сосудистого рисунка, изменение ретинального пигментного эпителия в зависимости от степени пигментации опухоли, уплощение и складчатость мембраны Бруха, отслойка нейроэпителия сетчатки с наличием субретинальной жидкости), которые позволяют диагностировать рецидив на ранних стадиях развития;

- разработку и внедрение метода фотодинамической терапии при лечении рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза с достижением положительного эффекта у 97,2% пациентов и с сохранением остаточной остроты зрения у 83,7% пациентов;

- демонстрацию высокой эффективности применения фотодинамической терапии у пациентов с диагностированным рецидивом меланомы сосудистой оболочки глаза, которая приводит к полной резорбции и стабилизации рецидива у 56,7% и 40,5% (при брахитерапии — 61,5% и 34,6%), при сопоставимых показателях 3-летней бессобытийной выживаемости и 5-летней скорректированной выживаемости пациентов в сравнении с хирургическим методом лечения.

Начальник образовательного центра
Республиканского научно-практического
центра онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова д.м.н., профессор

И.А. Косенко

