

ОТЗЫВ

официального оппонента Пановой Ирины Евгеньевны, доктора медицинских наук, профессора, заместителя директора по научной работе СПб филиала Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Жилиевой Екатерины Павловны «Фотодинамическая терапия рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза после органосохраняющего лечения» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология (медицинские науки)

**Соответствие диссертации специальности и отрасли науки,
по которым она представлена к защите**

Диссертационное исследование Жилиевой Е.П. «Фотодинамическая терапия рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза после органосохраняющего лечения» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук соответствует специальности 14.01.12 – онкология (медицинские науки).

Актуальность темы диссертации

Меланома собственно сосудистой оболочки глаза (МХ) относится к опухолям с высоким злокачественным потенциалом, особенно, если опухоль локализуется в заднем полюсе глаза. Вопрос ранней диагностики и лечения остается насущным, хотя данной тематикой офтальмологи занимаются более полувека. В мировой практике проведено множество открытий, позволяющих

проводить диагностику и лечение МХ на высоком уровне. В последних публикациях доказано, что выживаемость пациентов в большей степени зависит от ранней диагностики и своевременно начатого лечения. Современная офтальмология и онкология в настоящее время достигли значительных успехов в лечении данной патологии. На первое место вышло органосохраняющее лечение (ОСЛ), позволяющее не только сохранить орган, но и его функции. Для сохранения остроты зрения, поля зрения в последние годы стали широко применяться малоинвазивные методы лечения, к которым относятся транспупиллярная термотерапия (ТТТ) и фотодинамическая терапия (ФДТ). Фотодинамическая терапия – это эффективный метод, хотя и вызывает бурные дискуссии не только в наших странах, но и во всем мире, хотя по данным СПб филиала Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, белорусских коллег, метод зарекомендовал себя как эффективный и используется не только как монометод, но и в комбинации с брахитерапией, ТТТ и др. В онкологии рецидив заболевания относится к глобальной проблеме, решить которую зачастую трудно и, в некоторых случаях, поздно. Это актуальная проблема и при решении которой не всегда возможно сохранить орган. Если обратиться к мировым данным, а также данным российских и белорусских авторов, прослеживается следующая тенденция: после ОСЛ рецидив опухоли развивается от 12% до 20% случаев после успешно проведенного лечения. Выбор органосохраняющего метода лечения дискуссионен, так как необходимо решить приоритетные задачи: сохранение жизни пациента, сохранение органа зрения и его функций. Первостепенной задачей, поставленной диссертантом, явилось выявление рецидива МХ на самом раннем этапе его развития. Методы ранней диагностики рецидива опухоли остаются в настоящее время недостаточно изученными. Это связано

с особенностями выявления рецидива МХ, течения опухолевого процесса на фоне измененной картины глазного дна, к которым приводит лучевая терапия и меняет состояние оболочек глазного яблока, затрудняя как раннюю диагностику рецидива, так и выбор метода воздействия на него. Автор глубоко изучила метод оптической когерентной томографии и ангиографии (ОКТ) в разрезе диагностики рецидива МХ малых размеров, когда, зачастую, установить диагноз возврата болезни с использованием других локальных методов невозможно. Работ, посвященных этой сложной тематике, в литературе нет. Но мы встречаем публикации, в которых указано, что при диагностике рецидива МХ глазное яблоко энуклируется. Таким образом, насущным является разработка малоинвазивных методов диагностики и лечения рецидива МХ. Данная тема актуальна в онкологии органа зрения. Очень важным явилась разработка нового малоинвазивного метода лечения рецидива МХ с использованием фотодинамической терапии. Метод относится к актуальному направлению в онкологии. Несомненно, важным является анализ выживаемости пациентов с локальным рецидивом злокачественной опухоли после проведенного ОСЛ. Показатели не должны быть хуже при использовании новых методов лечения по сравнению с традиционными. Для практического здравоохранения решение вышеизложенных проблем: ранняя малоинвазивная диагностика рецидива и малоинвазивный подход в лечении с использованием фотодинамической терапии ведут к решению важных социально-экономических задач, которые приведут к повышению качества жизни пациентов, снижению выхода пациентов на инвалидность по утрате органа и его функций, сохранению высоких показателей выживаемости.

Все вышеизложенное показывает актуальность темы представленной диссертационной работы Жилиевой Екатерины Павловны «Фотодинамическая терапия рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза после органосохраняющего лечения» на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук соответствует специальности 14.01.12 – онкология (медицинские науки).

**Степень новизны результатов, полученных в диссертации,
и научных положений, выносимых на защиту**

Полученные результаты диссертационного исследования Жиляевой Екатерины Павловны имеют научную новизну для Республики Беларусь и научного мирового сообщества в целом. Жиляева Е.П. впервые выявила патогномичные признаки рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза при использовании оптической когерентной томографии, впервые разработала метод лечения рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза с использованием фотодинамической терапии, который позволяет сохранить орган зрения, зрительные функции, регистрируемые до начала лечения рецидива, не ухудшить показатели скорректированной выживаемости и способствуют снижению количества пациентов с инвалидностью по утрате остроты зрения и глазного яблока. Впервые оценила результаты лечения рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза с использованием фотодинамической терапии, брахитерапии и энуклеации. Впервые в сравнительном анализе по показателям скорректированной выживаемости и бессобытийной выживаемости доказала приоритетность малоинвазивного органосохраняющего лечения у пациентов с рецидивами меланомы сосудистой оболочки глаза. Полученные результаты, их значимость, научная и практическая важность подтверждены положениями, выносимыми на защиту, и изложенными выводами. Диссертация Жиляевой Екатерины Павловны «Фотодинамическая терапия рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза после органосохраняющего лечения» отвечает пунктам 19 и 20 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь». Несомненно, результаты диссертации положительно

отразятся на эффективности диагностики и лечения пациентов с рецидивами увеальной меланомы. Результаты диссертации будут интересны офтальмологам и онкологам для дальнейшего совершенствования лечения пациентов данного профиля.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Выводы и рекомендации диссертационного исследования Жилиевой Екатерины Павловны обоснованы и достоверны. Изложенные в работе выводы и рекомендации по теме диссертации основаны на анализе современной научной литературы, данных предшествующих исследований зарубежных авторов и головных учреждений Российской Федерации, на достаточном объеме клинического материала (включены 88 пациентов с рецидивом меланомы сосудистой оболочки глаза).

Использованы данные Белорусского канцер-регистра, амбулаторных карт и историй болезни. Проведена сравнительная оценка скорректированной выживаемости (СКВ), бессобытийной выживаемости (БСВ), результатов лечения пациентов после ранее проведенного ОСЛ в группах с рецидивом МХ после ФДТ, БТ, энуклеации. Представление и статистический анализ данных выполнены в соответствии с требованиями к проведению медико-биологических исследований.

Оценку локального статуса пациента автор диссертационного исследования проводила с использованием количественных показателей до и после терапии (острота зрения, основание и толщина опухоли), и были медианой, минимальным и максимальным значениями (разброс значений) либо средним значением $\pm$ стандартное отклонение в зависимости от характера распределения признака. Статус пациента («жив», «умер», «рецидив», «прогрессирование») автор уточняла на основе данных

Белорусского канцер-регистра. Для расчета показателей и медианы выживаемости использован метод Каплан-Майера. Для сравнения данных по выживаемости в трех группах – критерий χ^2 . Для выполнения анализа была сформирована база данных всех включенных в исследование пациентов. Качественные признаки представлены абсолютными величинами и относительными частотами. Проверка на нормальность распределения количественных признаков осуществлена по критерию Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk). Сравнение результата локального контроля по качественным номинальным и бинарным признакам проводилось по критерию χ^2 Пирсона. Статистический анализ выполнен с использованием программ Jamovi и SPSS V.21.

**Научная, практическая, экономическая и социальная значимость
результатов диссертации с указанием рекомендаций
по их использованию**

Работа выполнена на базе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» в рамках научно-исследовательской работы «Разработать и внедрить методы лечения рецидива и продолженного роста меланомы сосудистой оболочки глаза с использованием фотодинамической терапии и транспупиллярной термотерапии», номер государственной регистрации 20192191 от 23.08.2019 г., 2019–2021 гг. (государственной научно-технической программы «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», подпрограмма «Злокачественные опухоли»). Диссертационное исследование Жилиевой Е.П. соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2016–2020 гг., утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 22.04.2015 г. № 166 (пункт 4. Медицина, фармацевтика, медицинская техника:

технологии профилактики, диагностики и лечения заболеваний), а также приоритетным направлениям научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 гг., утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 г. № 156 (пункт 2. Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства: диагностика, медицинская профилактика и лечение инфекционных, включая вирусной этиологии, и неинфекционных заболеваний, экспертиза качества медицинской помощи).

Выводы и практические рекомендации диссертационного исследования Жилевой Екатерины Павловны имеют непосредственный выход в клиническую практику. Позволяют расширить и дополнить рекомендации по ранней диагностике и лечению пациентов с рецидивами меланомы сосудистого тракта глаза. На лицо совершенствование лечебно-диагностической помощи пациентам с рецидивом МХ. Автор доказала и обосновала, что ОКТ должна быть включена в комплекс методов динамического наблюдения за пациентами после ранее проведенного ОСЛ. Доказано, что при проведении дифференциальной диагностики между изменениями в оболочках глазного яблока после ранее проведенного ОСЛ и рецидивом МХ, при отсутствии клинических проявлений опухоли, ОКТ должна быть включена в комплекс обследований пациентов. Оптическая когерентная томография должна проводиться пациентам с МХ после ОСЛ с наличием стабилизации опухолевого процесса и при подозрении на возврат заболевания. Сканирование должно проводиться в режиме изображения высокой четкости: 21 линия и «ангиографического анализа».

Автор доказала, что выбор метода лечения пациентов с диагностированным рецидивом МХ должен основываться на состоянии оболочек глазного яблока после ранее проведенного ОСЛ с учетом размеров и локализации рецидива опухоли, наличия сопутствующей патологии,

пигментации опухоли, прозрачности оптических сред с условиями визуализации опухоли в полном объеме.

Жиляева Е.П. доказала, что метод фотодинамической терапии должен быть методом выбора лечения пациентов с рецидивом МХ малых размеров, с учетом высокой сохранности исходной остроты зрения у данной категории пациентов. Екатерина Павловна отмечает, что особое внимание при выборе метода ОСЛ рецидива следует уделять пациентам с единственно зрячим глазом, пораженным опухолью. Фотодинамическая терапия должна проводиться с использованием фотосенсибилизаторов хлоринового ряда и полупроводникового лазерного излучения с длиной волны 665 ± 5 нм. Автор указывает, что фотодинамическая терапия проводится именно «черепицеобразно» путем смещения полей на $\frac{3}{4}$ от площади предыдущего поля с расчетной энергией на вершину рецидива 100 Дж/см^2 и периферию рецидива – 50 Дж/см^2 . Экспозиционное время, которое позволяет достичь расчетной энергии, составляет 6 минут, а мощность излучения лазерной установкой 20 мВт на одно поле.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

В открытой печати по теме диссертации опубликовано 11 научных работ: 5 статей в журналах, включенных в перечень ВАК Республики Беларусь, 2 статьи опубликованы в моноавторстве, 3 тезиса в материалах научных конференций, в соавторстве опубликована одна монография, 2 инструкции по применению. Объем публикаций соответствует пункту 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати достаточная и составляет 1,77 авторского листа.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертационное исследование Жилиевой Екатерины Павловны. «Фотодинамическая терапия рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза после органосохраняющего лечения» оформлена классически: введение, общая характеристика работы, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований (3 главы), заключение, основные научные результаты диссертации, и библиографический список, список публикаций соискателя ученой степени, составляющий 11 собственных публикаций и приложения. Диссертация написана на русском языке, имеет большое количество таблиц и рисунков. Диссертация представлена на 98 страницах включая приложения.

Раскрыта актуальность диссертационного исследования, представлено направление исследования, методы диагностики и лечения, проведение статистической обработки полученных данных. Определена цель, изложены задачи исследования, научная новизна, сформулированы положения, выносимые на защиту, представлены данные об проведении апробации работы.

Первая глава научного труда посвящена аналитическому обзору литературы по лечению и диагностике пациентов с рецидивом меланомы сосудистой оболочки глаза в разных странах и континентах, о возможностях диагностики рецидива, и принципах лечения. По анализу мировых данных Жилиева Е.П. сделала ряд глубоких выводов, показывающих проблематику в направлении данного исследования.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследования, дизайну исследования, критериям включения и исключения из исследования, изложен материал по формированию групп пациентов и их характеристика. Раскрыта клиническая картина оболочек глазного яблока при диагностированной первичной МХ и картине глазного дна после проведенного

органосохраняющего лечения, что является важным аспектом в оценке проведенного лечения на основе тех изменений, которые претерпевает глазное дно после лучевой терапии. Представлен предмет исследования, критерии по которым оценивался результат лечения, клинические офтальмоскопические признаки рецидива МХ. Главное место главы отведено показаниям к проведению фотодинамической терапии, критериям оценки проведенного метода и другим методам лечения таким как брахитерапия и энуклеация, которые были ранее использованы в лечении для анализа эффективности фотодинамической терапии.

Третья глава раскрывает метод диагностики рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза, а именно использование оптической когерентной томографии в диагностике рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза.

В четвертой главе Жилыева Е.П. провела анализ результатов органосохраняющего лечения рецидива МХ. На достаточном материале раскрыты результаты лечения пациентов основной группы с рецидивами МХ и применением фотодинамической терапии. Описаны полученные осложнения применения фотодинамической терапии. Раскрыты клинические изменения опухоли при использовании фотодинамической терапии. Проведен анализ и представлены результаты применения брахитерапии в лечении рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза, что является важным при выборе тактики ведения пациента. Представлены неотъемлемые осложнения метода.

Пятая глава диссертации Жилевой Е.П. посвящена отдаленным результатам лечения пациентов с рецидивом меланомы хориоидеи после проведенного органосохраняющего лечения. Проведена оценка показателей выживаемости пациентов с рецидивом меланомы сосудистой оболочки глаза.

Выводы и практические рекомендации грамотно изложены и вытекают из полученных результатов исследования и соответствуют задачам диссертационного исследования.

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Квалификация Жиляевой Екатерины Павловны, с учетом проделанного диссертационного исследования, которое открывает новое направление в органосохраняющем лечении пациентов с рецидивом меланомы сосудистой оболочки глаза, соответствует научной квалификации кандидата медицинских наук (специальности 14.01.12 – онкология (медицинские науки)).

Замечания по диссертационной работе

Замечаний по диссертационному исследованию, проведенному Жиляевой Е.П., нет.

Заключение

Диссертационная работа Жиляевой Екатерины Павловны «Фотодинамическая терапия рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза после органосохраняющего лечения» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук соответствует специальности 14.01.12 – онкология (медицинские науки), представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, которая содержит новые актуальные решения и направления в онкологии и офтальмологии – повышение эффективности лечения и пациентов с рецидивом меланомы хориоидеи путем разработки и внедрения метода фотодинамической терапии. Задачи исследования решены. Диссертационное исследование по содержанию полученных результатов исследования, теоретической и практической значимости работы, обоснованности научных положений выносимых на защиту и изложенных

выводов, аргументированности полученных результатов соответствует требованиям пунктов 20 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь», а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология за:

1. впервые использованную оптическую когерентную томографию как высокоинформативный метод, который применен в ранней диагностике рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза, позволяющий визуализировать признаки рецидива меланомы хориоидеи при толщине опухоли до 3,5 мм у 94% пациентов с рецидивами после ранее проведенного органосохраняющего лечения и впервые выявленные (по результатам оптической когерентной томографии) патогномоничные признаки рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза: куполообразный хориоретинальный профиль, изменение сосудистого рисунка (конфигурации и количества сосудов), изменение ретинального пигментного эпителия сетчатки в зависимости от степени пигментации опухоли, уплощение и складчатость мембраны Бруха, отслойка нейроэпителия сетчатки с наличием субретинальной жидкости.

2. разработанный метод фотодинамической терапии рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза, позволяющий достигнуть положительного результата лечения у 97,2% пациентов. (полная резорбция у 56,7% пациентов, стабилизация (без признаков кровотока) у 40,5% пациентов).

3. впервые проведенный анализ БТ и нового метода ФДТ при лечении рецидива меланомы сосудистой оболочки глаза с толщиной до 4,5 мм и периодом наблюдения 3 года, который показал, что сохранить остроту зрения возможно у 83,7% пациентов после ФДТ ($p = 0,021$), после БТ рецидива меланомы хориоидеи острота зрения была сохранена на прежнем уровне только у 30,8% ($p = 0,019$).

4. доказательство, что фотодинамическая терапия и брахитерапия рецидива меланомы хориоидеи не влияет на 3-летнюю БСВ (после фотодинамической

меланомы хориоидеи не влияет на 3-летнюю БСВ (после фотодинамической терапии – 95,7% (95% ДИ [100–77,5]), после брахитерапии – 100% ($p = 0,813$) и не влияет на пятилетнюю СКВ (ФДТ, БТ или энуклеация) и составила после ФДТ – 95,7% (95% ДИ [100–87,3]), после БТ и энуклеации – 94,7% (95% ДИ [100–83,7]) и 90,4% (95% ДИ [100–77,5]) соответственно ($p = 0,837$).

Заместитель директора
по научной работе СПб филиала
ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза»
им. акад. С.Н. Федорова» МЗ РФ,
д.м.н., профессор



Панова

Панова И.Е.

*Подпись Пановой И.Е. заверено
И.О. Начальника отдела кадров
Андреева А.Ю. 12.05.2015*

