

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

профессора кафедры онкологии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», доктора медицинских наук, доцента Пархоменко Ларисы Борисовны на диссертационную работу Жерко Ирины Юрьевны «Стереотаксическая радиохирurgia меланомы хориоидеи», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки)

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

Диссертационная работа Жерко Ирины Юрьевны «Стереотаксическая радиохирurgia меланомы хориоидеи», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, соответствует специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия и отрасли науки «медицинские».

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИИ

Тема диссертации Жерко Ирины Юрьевны «Стереотаксическая радиохирurgia меланомы хориоидеи» посвящена актуальной проблеме в клинической онкологии и лучевой терапии. По данным литературы, в структуре опухолей сосудистой оболочки глаза на меланому хориоидеи (МХ) приходится 85–94%. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении, МХ является неизлечимым заболеванием в случае развития отдаленных метастазов.

Риск метастазирования меланомы хориоидеи обусловлен ее биологическими особенностями. Наиболее часто метастазами поражается печень (93%), в меньшей степени – легкие (24%), кости (16%), кожа и мягкие

ткани (11%). При этом, в отличие от метастатической меланомы кожи, метастатическая МХ плохо поддается терапии ингибиторами контрольных точек и характеризуется неблагоприятным прогнозом даже на фоне лечения.

Наличие определенных факторов высокого риска прогрессирования первичной МХ может поменять тактику ведения пациента и явиться основанием для проведения адъювантной терапии. Поэтому в клинической практике важно иметь надежные факторы неблагоприятного прогноза для стратификации групп риска.

В настоящее время во всем мире продолжается разработка новых подходов к лечению первичной МХ, позволяющих сохранять не только глазное яблоко, но и зрительные функции, что является важным для сохранения высокого качества жизни этих пациентов.

Стереотаксическая радиохирургия (СРХ) является одним из вариантов лучевой терапии меланомы хориоидеи. Преимуществом применения СРХ перед другими методами облучения является потенциальная возможность сохранения зрения после лечения без ухудшения показателей выживаемости.

В настоящее время в мире проводятся исследования, посвященные подбору оптимальных доз, подводимых к опухоли при проведении стереотаксической радиохирургии, которые позволили бы достичь длительного локального контроля и снизить уровень постлучевых осложнений. При этом все еще существует необходимость в разработке четких критериев отбора пациентов для проведения СРХ.

Особенностью данной научной работы является всесторонний подход к изучению тактики ведения пациентов с МХ. Кроме разработки метода СРХ первичной меланомы хориоидеи, соискателем проанализированы результаты лечения метастатической меланомы хориоидеи, а также изучены гистологические особенности МХ и влияние некоторых морфологических признаков опухоли на выживаемость пациентов. Все вышесказанное обуславливает актуальность темы диссертационного исследования.

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

Научная новизна диссертации не вызывает сомнений.

Разработан новый модифицированный метод радиохирургического лечения МХ, заключающийся в выборе предписанной дозы в зависимости от локализации опухоли относительно расположенных рядом критических структур, и проанализированы результаты его применения.

Выявлено преимущество по критерию безрецидивной выживаемости использования СРХ в подгруппе пациентов с распространенностью опухолевого процесса cT3N0M0 в сравнительном анализе результатов использования СРХ и брахитерапии.

Впервые продемонстрировано, что частота развития вторичной глаукомы статистически значимо ассоциирована с параметрами объема и толщины первичной опухоли.

Впервые выявлено статистически значимое снижение риска смерти от метастатической МХ при применении локальных методов лечения метастазов в печени.

Впервые с помощью иммуногистохимического метода изучена связь морфологических признаков первичной МХ и показателей выживаемости. Для повышения качества гистологического и иммунологического исследования был разработан метод депигментации меланинсодержащих тканей глаза, подтвержденный рационализаторским предложением.

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, обоснованности научных положений и выводов соответствует требованиям пунктов 20 и 21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий. Результаты научного исследования позитивно повлияют на оптимизацию медицинской помощи пациентам с меланомой хориоидеи.

ОБОСНОВАННОСТЬ И ДОСТОВЕРНОСТЬ ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций работы не вызывает сомнений.

Изложенные в работе Жерко И.Ю. выводы и рекомендации основаны на систематическом обзоре современной научной литературы, данных предшествующих исследований зарубежных авторов, а также на данных собственных исследований с достаточным объемом клинического материала (включено 293 пациента с МХ).

Метод СРХ у пациентов с первичной МХ был разработан в рамках исследования, включавшего 127 пациентов, из числа которых 66 были включены в проспективное нерандомизированное исследование. В ретроспективную контрольную группу вошел 61 пациент с сопоставимыми размерами первичной опухоли, которому была проведена брахитерапия.

В ретроспективный анализ отдаленных результатов лечения метастатической МХ были включены 92 пациента.

Взаимосвязь характеристик опухолевого инфильтрата и выживаемости пациентов была изучена в процессе ретроспективного исследования образцов первичной опухоли 74 пациентов.

Представление информации и статистический анализ данных выполнены в соответствии с требованиями к проведению медико-биологических исследований. Качественные признаки представлены абсолютными величинами и относительными частотами. Проверка на нормальность распределения количественных признаков осуществлена по критериям Лиллиефорса (H. Lilliefors) и Шапиро-Уилка (W. Shapiro-Wilk).

Для оценки совместного влияния потенциальных факторов риска на выживаемость пациентов использовался регрессионный анализ. В анализе применялась непараметрическая модель пропорциональных рисков Кокса. Для оценки значимости связи фактора риска с показателями выживаемости

использовался критерий Вальда (Wald test). Были вычислены величины относительного риска, их 95% доверительного интервала и статистические значимости. Переменные со значением $p < 0,1$ были включены в многофакторный анализ.

Сравнение групп по количественным признакам и качественным порядковым признакам осуществлялось с помощью критерия U Манна-Уитни для независимых групп и с помощью критерия Вилкоксона для связанных групп. Сравнение групп по качественным номинальным и бинарным признакам проводилось по критерию χ^2 Пирсона и точному критерию Фишера в соответствии с условиями применимости. В исследовании был принят уровень значимости $p = 0,05$.

Полученные результаты достоверны и убедительны. Сформулированные выводы обоснованы, логично вытекают из содержания работы и в полной мере отражены в научных положениях, выносимых на защиту.

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

Результаты выполненной диссертационной работы, выводы и практические рекомендации имеют непосредственный выход в клиническую практику. Они расширяют и дополняют рекомендации по лечению пациентов с меланомой хориоидеи, устанавливают независимые факторы, оказывающие негативное и позитивное влияние на прогноз течения опухолевого процесса. Министерством Здравоохранения Республики Беларусь утверждена инструкция по применению «Метод проведения однофракционной стереотаксической лучевой терапии меланомы сосудистой оболочки глаза». Метод внедрен в клиническую практику в ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

В диссертационном исследовании продемонстрирована необходимость применения локальных методов лечения метастазов в печени, таких как химиоэмболизация печеночной артерии (ХЭПА) или резекции печени, у пациентов с метастатической МХ и изолированным поражением печени.

Также показана необходимость дальнейшего изучения иммунного инфильтрата МХ, так как обнаружена связь показателей выживаемости с соотношением количества эффекторных и антигенпрезентирующих клеток в составе опухолевого инфильтрата.

Активное внедрение в Республике Беларусь стереотаксической радиохирургии для лечения меланомы хориоидеи позволит увеличить частоту сохранения глазного яблока и зрительных функций, и тем самым повысить качество жизни пациентов, страдающих данным заболеванием. Разработка методов профилактики и лечения постлучевых осложнений приведет к повышению эффективности использования метода.

Исследование эффективности СРХ в лечении МХ представляет собой важную задачу не только в Республике Беларусь, но и в мировом масштабе, так как по-прежнему отсутствует достаточное количество информации на эту тему.

ОПУБЛИКОВАННОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИИ В НАУЧНОЙ ПЕЧАТИ

Основные результаты диссертационного исследования опубликованы в 8 статьях в изданиях, отвечающих требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, общим объемом 6,2 авторских листа. Также опубликованы 7 тезисов докладов. Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждена одна инструкция по применению.

Таким образом, выносимые на защиту положения и выводы диссертации достаточно апробированы и подтверждены публикациями.

СООТВЕТСТВИЕ ОФОРМЛЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ ТРЕБОВАНИЯМ ВАК

Рукопись диссертации оформлена в соответствии с п. 20, 21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий (Указ Президента Республики Беларусь от 17.11.2004 г. № 560) и Инструкцией о порядке оформления диссертации, диссертации в виде научного доклада, автореферата диссертации и публикаций по теме (постановление Президиума ВАК Республики Беларусь от 22 августа 2022 г. № 5).

Диссертация изложена на 97 страницах и состоит из введения; общей характеристики работы; обзора литературы; материала и методов исследования; результатов собственных исследований, изложенных в пяти главах; заключения и списка использованных источников, включающего 207 литературных источников, 16 публикаций соискателя. Работа содержит 22 таблицы, иллюстрирована 19 рисунками.

В разделах «Введение» и «Общая характеристика работы» обоснована актуальность темы, указаны цель и задачи, научная новизна и научно-практическая значимость исследования, изложены основные положения, выносимые на защиту, приведены сведения об апробации работы.

Первая глава диссертации включает анализ отечественной и зарубежной научной литературы, в которой освещены современные подходы к лечению пациентов с меланомой хориоидеи, проведен систематический обзор результатов применения различных методов лучевой терапии МХ.

Во второй главе подробно и четко отражены материал и методы исследования, описаны общая структура исследования, критерии включения/исключения, способы формирования исследуемых групп, приведены их краткие характеристики, подробно разъяснены использованные методы лечения, основные направления исследования, отражены этические аспекты, методы статистической обработки материала. Использованные в диссертации методы исследования адекватны поставленной цели и задачам работы. Для обработки полученных данных использовались общепринятые

методики статистической обработки материала.

В третьей главе приводятся непосредственные результаты применения разработанного метода стереотаксической радиохирургии МХ.

В четвертой главе проведен анализ осложнений применения метода, а также изучение факторов риска развития наиболее грозного постлучевого осложнения – вторичной глаукомы.

В пятой главе приведена сравнительная оценка результатов лечения пациентов с МХ с применением разработанного метода СРХ и брахитерапии.

В шестой главе представлены результаты изучения отдаленных результатов лечения метастатической меланомы хориоидеи.

Седьмая глава посвящена анализу взаимосвязи морфологических характеристик первичной опухоли и выживаемости пациентов.

Каждая глава завершается краткими выводами, обобщающими изложенный материал. Заключение представлено в виде полностью обоснованных выводов и рекомендаций по практическому использованию результатов.

Общая характеристика работы и заключение, приводимые в автореферате, дословно воспроизводят соответствующие разделы диссертации. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации и отражает ее основные результаты и положения, выносимые на защиту.

Принципиальных замечаний по представленной диссертационной работе нет. Однако к соискателю имеется ряд вопросов:

1. С чем связано большее количество осложнений в группе стереотаксической радиохирургии по сравнению с группой брахитерапии?
2. Какие преимущества имеются при использовании СРХ по сравнению с другими методами лучевой терапии?
3. Наблюдались ли осложнения, связанные с фиксацией глазного яблока? И если наблюдались, то какие?
4. Можно ли применять стереотаксическую радиохирургию меланомы

хориоидеи повторно? И если можно, то какими дозами?

СООТВЕТСТВИЕ НАУЧНОЙ КВАЛИФИКАЦИИ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ, НА КОТОРУЮ ОН ПРЕТЕНДУЕТ

Диссертация Жерко Ирины Юрьевны является самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, что подтверждается весомым личным вкладом при выполнении работы. Автором был проведен обзор отечественных и зарубежных литературных источников, выполнен патентный поиск по теме исследования. Автор принимал участие в обосновании темы исследования, определении цели и задач, разработке методов и способов решения поставленных задач. Диссертант участвовал в разработке планов лучевого лечения, самостоятельно курировал пациентов, получавших СРХ, осуществлял динамическое наблюдение, выполнил количественную и качественную оценку результатов исследования, разработал и заполнил электронную базу данных, выполнил статистическую обработку полученных данных. Выдвинутые на защиту научные положения, заключение, содержащее выводы и практические рекомендации, являются результатом самостоятельных исследований автора с учетом рекомендаций научного руководителя.

Анализ диссертационной работы, полученных результатов, оценка личного вклада соискателя, объема и содержания научных публикаций, свидетельствует о том, что Жерко Ирина Юрьевна является высококвалифицированным специалистом в своей отрасли и области знаний, а ее научная квалификация соответствует искомой ученой степени кандидата медицинских наук.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Жерко Ирины Юрьевны «Стереотаксическая радиохirurgия меланомы хориоидеи», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая

диагностика, лучевая терапия, является завершенной, самостоятельно выполненной научно-исследовательской работой, посвященной актуальной задаче – расширению возможностей лечения пациентов с меланомой хориоидеи, в том числе с использованием органосохраняющих методик.

Задачи исследования решены в полном объеме. По содержанию полученных новых результатов в исследовании, теоретической и практической значимости, объему проведенных исследований работа Жерко Ирины Юрьевны соответствует требованиям пунктов 20, 21 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия за:

1. Разработку и научное обоснование модифицированного метода радиохирургического лечения меланомы хориоидеи, который позволяет снижать дозу облучения в случае близкого расположения опухоли к критическим структурам глаза с достижением локального контроля опухоли у 96,7% пациентов.

2. Доказательство преимущества разработанного метода по сравнению с брахитерапией для лечения опухолей распространенностью T3N0M0 по критерию двухлетней безрецидивной выживаемости (100% и $45,0 \pm 11,1\%$, соответственно, $p=0,006$).

3. Выявление факторов риска развития вторичной глаукомы после лечения и характеристик спектра осложнений стереотаксической радиохирургии меланомы хориоидеи. Автором продемонстрировано, что вторичная глаукома достоверно чаще встречается при объеме опухоли $\geq 838 \text{ мм}^3$ ($p=0,02$), а также при толщине опухоли $\geq 7,6 \text{ мм}$ ($p=0,035$).

4. Доказательство преимущества применения локальных методов лечения метастазов в печени у пациентов с изолированным метастатическим поражением печени по сравнению со специальными методами лечения без локального воздействия ($p=0,02$).

5. Установление статистически значимой связи между количеством и

соотношением CD3- и CD68-позитивных клеток и выживаемостью пациентов с меланомой хориоидеи в рамках впервые проведенного с помощью иммуногистохимического метода анализа опухолевого инфильтрата меланомы хориоидеи. Риск прогрессирования МХ был выше в 3,7 раза ($p=0,012$) и риск смерти – в 2 раза ($p=0,01$) в случае преобладания иммуноэффektorных клеток.

Профессор кафедры онкологии
Института повышения квалификации
и переподготовки кадров здравоохранения
учреждения образования
«Белорусский государственный
медицинский университет»,
доктор медицинских наук, доцент

