

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры онкологии

Литвиновой Татьяны Михайловны

на диссертацию Науменко Ларисы Владимировны «Лечение меланомы сосудистого тракта глаза», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

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

Докторская диссертация Науменко Л.В. посвящена комплексному подходу к изучению одной из наиболее злокачественных опухолей сосудистого тракта глаза – меланоме, включающая эпидемиологию, оценку и детальный анализ существующих методов лечения, разработку новых, наиболее эффективных технологий радикальной терапии, профилактику возникающих лучевых осложнений, а также реабилитацию пациентов, повышающую качество их жизни.

Научная работа по цели исследования, правильно поставленным задачам, положениям, выносимым на защиту, полученным результатам значимым для науки и клиники, представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, полностью соответствует отрасли медицинской науки и специальности 14.01.12 – онкология.

Актуальность темы диссертации

Тема работы, выбранная докторантом, актуальна, поскольку она многогранна и многопланова. Несмотря на то, что изучаемая автором злокачественная опухоль встречается редко, она является одной из самых агрессивных. В структуре онкологической заболеваемости процент меланомы сосудистого тракта глаза не превышает 0,3%, при этом самой частой опухолью является меланома хориоидеи (МХ), составляющая 85-94%.

Знание эпидемиологии увеальной меланомы важно для всех стран мира, в том числе, и для Беларуси, т.к. не только характеризует работу врачей офтальмологов, но и онкологов и позволяет оценить эффективность диагностики

и лечения наиболее злокачественной опухоли. Более того, на основе эпидемиологических показателей можно решить вопрос о необходимости улучшения лечебных мероприятий для повышения результативности терапии. До начала работы докторанта над диссертацией в изданиях Белорусского канцер-регистра не было опубликовано статистических данных по увеальной меланоме по годам: ни заболеваемости, ни смертности, ни общего числа заболевших и умерших, ни одногодичной летальности, ни годовой выживаемости и многих других показателей. Это свидетельствовало о крайне плачевном состоянии изучения эпидемиологии опухолевых заболеваний сосудистого тракта глаза в Беларуси. Первые данные о заболеваемости и смертности, полученные автором за 1997-2000 годы, подтвердили необходимость серьезного подхода к изучению данного вопроса. Об этом свидетельствовал высокий интенсивный показатель отношения смертности к заболеваемости (51,0%), а также величина смертности (0,25 ‰/0000). Анализ эпидемиологических данных подтвердил необходимость изучения причин, приводящих к смертности и выживаемости. В первую очередь следовало оценить методы лечения МХ, используемые в Беларуси и сравнить их с технологиями, применяемыми в мире.

Лечение меланомы сосудистого тракта глаза, по мнению автора, должно быть персонализированным, так как его эффективность зависит не только от стадии злокачественного процесса и возраста пациента, но и от характера ее роста, пигментации и васкуляризации новообразования, т.е. целого ряда неблагоприятных факторов, характерных именно для этой малоизученной опухоли.

Длительное время врачи использовали для лечения меланомы радикальный хирургический метод – энуклеацию, однако появление большого числа органосохраняющих методов хирургии и терапии подтвердило их целесообразность и перспективность. Оказалось, что эффект консервативных технологий практически не отличается от эффекта радикальных операционных вмешательств. В литературе описано много органосохраняющих методов лечения увеальной меланомы, однако четкие показания к их применению, которые подтверждают их достоинства и недостатки, встречаются крайне редко. Поэтому автору необходимо было оценить эффективность каждой технологии и более

конкретно определить показания и противопоказания к их использованию для лечения увеальной меланомы. Общеизвестно, что в настоящее время применяются в качестве органосохраняющих методов лечения, следующие: транспупиллярная термотерапия, фотодинамическая терапия, брахитерапия, гамма-терапия, протонотерапия.

Каждый из этих однокомпонентных и даже двухкомпонентных методов лечения меланомы в некоторых случаях обладает низкой эффективностью, поскольку не учитываются размеры опухоли, анатомические особенности глазного яблока, степень прилегания опухоли к диску зрительного нерва, наличие развитой сосудистой сети новообразования. Было установлено, что после лечения меланомы сосудистого тракта глаза больших размеров двумя методами кровотока в опухоли продолжает сохраняться. Все это приводит к отсутствию эффекта от лечения злокачественного процесса или рецидивам и возникновению метастазов.

Перечисленные данные подтверждают целесообразность разработки более совершенных методов лечения увеальной меланомы. Созданию трехкомпонентной комбинированной терапии и апробация этой технологии в клинике является актуальной и обоснованной, поскольку должна обеспечить радикальное лечение злокачественной опухоли.

Использование лучевых методов лечения в отдельных случаях приводит к осложнениям, которые редко поддаются терапии и способствуют ухудшению качества жизни пациентов. Поэтому профилактика подобного рода радиационных осложнений крайне необходима, а существующие методы не позволяют предотвратить их возникновение.

При обращении пациентов с запущенными стадиями злокачественного процесса провести органосохраняющее лечение в большинстве случаев невозможно, поэтому выполняется энуклеация глазного яблока. Однако для того, чтобы интраоперационно правильно поставить протез, необходимо наличие высококачественной подвижной опорно-двигательной культуры (ОДК), поскольку без формирования опорно-двигательной культуры развивается анофтальмический синдром.

Таким образом, повышение эффективности лечения пациентов меланомой сосудистого тракта глаза возможно лишь на основе предварительной оценки

показателей заболеваемости, выживаемости и смертности в пределах страны на большом клиническом материале, выявления недостатков существующих методов терапии с целью их устранения и разработки новых, а также создания и применения в клинике трехкомпонентной современной лечебной технологии, разработки метода профилактики лучевых осложнений, после широко используемой брахитерапии и создания высококачественной подвижной опорно-двигательной культи для протеза после энуклеации глазного яблока.

С учетом всего вышеизложенного многогранное, включающее комплексный подход с персонализацией к лечению меланомы сосудистого тракта глаза, исследование, выполненное Науменко Л.В., актуально, так как будет способствовать повышению результатов качественной реабилитации пациентов.

Цель научной работы: повысить эффективность лечения и реабилитации пациентов с меланомой сосудистого тракта глаза.

С учетом указанной цели автором конкретно сформулированы 7 задач:

1. Изучить заболеваемость и смертность пациентов с меланомой сосудистой оболочки глаза в Республике Беларусь.

2. Оценить результаты лечения пациентов с меланомой радужки (МР), меланомой радужки и цилиарного тела (МРЦ), меланомой цилиарного тела (МЦТ).

3. Провести анализ эффективности транспупиллярной термотерапии (ТТТ), фотодинамической терапии (ФДТ), брахитерапии (БТ) с использованием бета-офтальмоаппликаторов с изотопами $^{106}\text{Ru}+^{106}\text{Rh}$ при МХ малых размеров.

4. Изучить эффективность БТ с использованием β -ОА с изотопами $^{106}\text{Ru}+^{106}\text{Rh}$ при МХ средних и больших размеров (сТ2–3N0M0).

5. Разработать и оценить эффективность метода отграничительной лазерной коагуляции МХ как подготовительного этапа перед проведением органосохраняющего лечения для профилактики осложнений.

6. Разработать новый метод органосохраняющего комбинированного лечения пациентов с МХ больших размеров сТ2–3N0M0, включающий лазерную ТТТ, ФДТ и БТ с изотопами $^{106}\text{Ru}+^{106}\text{Rh}$. Изучить ближайшие и отдаленные результаты лечения пациентов с использованием разработанного метода лечения.

7. Разработать метод реабилитации пациентов после проведенной энуклеации путем формирования опорно-двигательной культуры с использованием аллотрансплантата из подкожно-жировой клетчатки с апоневрозом подошвы и оценить его эффективность.

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

В результате фундаментального, четко обоснованного многогранного подхода к выполнению диссертационной работы данные, полученные Науменко Л.В., отличаются высокой научной и клинической новизной. Это подтверждают доказанные в процессе исследования все положения, выносимые на защиту.

Автором впервые установлено, что:

– в Беларуси имеет место статистически значимый рост заболеваемости МХ за 20-летний период. Доказано существенное снижение показателя отношения смертности к заболеваемости и уменьшение на популяционном уровне числа энуклеаций глазного яблока за два последних десятилетия;

– существуют различия в выживаемости пациентов с МР, МЦТ, МРЦ;

– лечение МХ малых размеров приводит к 100% безрецидивной и метастатической выживаемости вне зависимости от выбранного метода органосохраняющего лечения, но при развитии рецидива или прогрессирования увеальной меланомы этот показатель снижается до 70,0%;

– применение ОЛК перед БТ или КЛ статистически значимо снижает количество панретинальных лазерных коагуляций, что свидетельствует об ее эффективности для профилактики развития тяжелых постлучевых осложнений в отличие от тех пациентов, которым ОЛК не выполнялась;

– впервые разработан новый органосохраняющий метод КЛ с использованием ТТТ, ФДТ, БТ у пациентов с МХ больших размеров со стадиями злокачественного процесса cT2-3N0M0, который позволяет сохранить глазное яблоко у 71,7% пациентов;

– впервые разработан новый метод формирования ОДК с использованием аллотрансплантата из подкожно-жировой клетчатки апоневроза подошвы для глазного протеза после энуклеации.

Диссертант выносит на защиту 7 положений, имеющих высокую степень научной новизны:

1. Анализ основных медико-статистических показателей за 20-летний период выявил, что в Республике Беларусь отмечен рост стандартизованного показателя заболеваемости МХ в 4,5 раза с 0,14 в 1997 г. до 0,63 на 100 000 населения в 2016 г. (среднее значение $0,48 \pm 0,03$) ($p < 0,05$), показатель смертности увеличился в 3,8 раза. За 15-летний период в 2,5 раза увеличилось число пациентов, состоящих на учете, индекс накопления контингентов увеличился в 1,5 раза ($p < 0,001$). В 4 раза ($p < 0,001$) возросло количество пациентов, состоящих на учете 5 лет и более. О развитии органосохраняющих методов лечения в Республике Беларусь свидетельствует уменьшение числа энуклеаций за два последних десятилетия в 1,8 раза ($p < 0,01$). Появилась тенденция к повышению показателя 5-летней СКВ за последнее десятилетие с $68,1 \pm 3,6\%$ в 2007 г. до $74,1 \pm 3,1\%$ в 2017 г. ($p > 0,05$). Снизилась годовичная летальность более чем в 2 раза (в 1997 г. составила 6,9%, в 2017 г. – 3,2%).

2. Пятнадцатилетняя общая выживаемость (ОВ) пациентов с меланомой радужки после проведенного органосохраняющего лечения и энуклеации составила $63,4 \pm 11,3\%$, СКВ – 100%. Общая выживаемость с пациентов с меланомой радужки и цилиарного тела составила $71,6 \pm 10,2\%$, СКВ – $94,1 \pm 5,7\%$. Пятнадцатилетняя ОВ пациентов с меланомой цилиарного тела составила $42,1 \pm 7,6\%$, СКВ – $55,9 \pm 8,9\%$ ($p < 0,001$), что связано с поздней диагностикой и распространенностью сT3-T4N0M0-1. Случаи смерти при МЦТ зарегистрированы в группе пациентов с распространенностью опухоли pT3-T4N0M0.

3. Лечение меланомы сосудистой оболочки глаза малых размеров с толщиной опухоли ($H \leq 3$ мм) с использованием ТГТ, ФДТ, БТ позволяют получить высокие показатели БРВ и СКВ. При ТГТ пигментных МХ достигнута БРВ в 94% случаев в период наблюдения 10 лет ($60,7\%$ – полная резорбция, $33,3\%$ – стабилизация) с 5-летней и 10-летней СКВ в $95,4 \pm 2,1\%$ и $79,8 \pm 6,9\%$, соответственно. Применение ФДТ при слабопигментных МХ позволяет достичь БРВ у 97,0% пациентов при периоде наблюдения 5 лет (полная резорбция – у 22,4%, стабилизация – у 74,6%), с 5-летней СКВ – $96,8 \pm 2,0\%$. Брахитерапия МХ позволяет достичь БРВ в 97,5% случаев ($77,8\%$ – полная резорбция, $19,7\%$ –

стабилизация) и СКВ – $90,9 \pm 4,8\%$ за период наблюдения 15 лет. Развитие метастатической болезни ассоциировалось с местным рецидивом или продолженным ростом МХ. При достижении устойчивого локального контроля 5-летняя (ФДТ) и 10-летняя (ТТТ, БТ) безметастатическая выживаемость составила 100%, в случае развития рецидива или продолженного роста данный показатель снизился до $70,0 \pm 3,0\%$ ($p < 0,001$).

4. Применение БТ при МХ $cT2-3N0M0$ характеризуется удовлетворительными результатами органосохраняющего лечения без ухудшения показателей ОВ и СКВ. Брахитерапия позволяет получить 15-летнюю БРВ у $70,8 \pm 4,4\%$ пациентов, ОВ – $50,6 \pm 4,5\%$, СКВ – $80,2 \pm 3,9\%$; сохранить орган зрения у 85% пациентов, улучшить ОЗ у 7,4%, сохранить без изменения у 33,7%, сохранить остаточную ОЗ у 12,9% пациентов. В группе после проведенной энуклеации $cT2-3N0M0$ 15-летняя ОВ составила $30,6 \pm 2,7\%$, СКВ – $45,1 \pm 3,2\%$ ($p < 0,001$).

5. Проведение ОЛК перед БТ или КЛ снижает количество ПРЛК на 7,5%, что статистически значимо показывает эффективность ОЛК в профилактике постлучевых осложнений ($p = 0,025$).

6. Разработанный метод КЛ пациентов МХ больших размеров, не подходящих к проведению БТ, включающий одновременную ТТТ, ФДТ и БТ с изотопами $^{106}\text{Ru} + ^{106}\text{Rh}$, позволяет разрушать опухоли при распространенности $cT2-3N0M0$ с 5-летним уровнем сохранения глазного яблока в 71,7% случаев, остаточной ОЗ – у 68,3% пациентов. В группе $cT2N0M0$ после КЛ 5-летняя СКВ – $91,4 \pm 4,5\%$, в контрольной группе после энуклеации – $77,8 \pm 4,3\%$ ($p = 0,063$), БМВ после КЛ – $81,7 \pm 6,2\%$, после энуклеации – $79,2 \pm 9,3\%$ ($p = 0,9$). В группе $cT3N0M0$ при КЛ и энуклеации 5-летняя ОВ не отличается ($p = 0,5$). В группе $T3N0M0$ после КЛ 5-летняя СКВ составила $78,9 \pm 9,4\%$, после энуклеации – $69,7 \pm 3,6\%$ ($p = 0,839$), БМВ – $57,8 \pm 11,5\%$, после энуклеации – $77,0 \pm 5,0\%$ ($p = 0,343$).

7. Разработанный метод реабилитации пациентов после энуклеации путем формирования ОДК с использованием аллотрансплантата из подкожно-жировой клетчатки с апоневрозом подошвы в интраоперационном периоде позволяет в 100% случаев получить хороший анатомический, косметический и функциональный результат, повышает медицинскую и социальную эффективность реабилитации пациентов при энуклеации глазного яблока.

Научные положения, выносимые на защиту, основаны на большом клиническом материале. Хотелось бы особо подчеркнуть, что в выполненной диссертационной работе все положения автору удалось доказать. Они подтверждены также полученными двумя патентами на изобретение: 1) «Способ комплексного лечения меланомы В-16 у мыши» (патент № 19704 от 30.12.2015); 2) «Способ комплексного лечения меланомы хориоидеи большого размера» (патент №19705 от 30.12.2015) и двумя рационализаторскими предложениями: 1) «Способ отграничительной лазеркоагуляции меланомы сосудистой оболочки глаза перед органосохраняющим лечением» (рационализаторское предложение № 295 от 27.03.2020); «Способ формирования опорно-двигательной культи для глазного протеза при энуклеации» (рационализаторское предложение №297 от 21.04.2020).

Данные, полученные автором в исследовании, внедрены практику в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, в работу 10-й городской клинической больницы г. Минска, УЗ «Минской областной детской клинической больницы», УЗ «Гродненской университетской больницы», УЗ «Гомельской областной специализированной клинической больницы». Они включены также в клинические протоколы «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований», глава 37 «Злокачественная меланома сосудистой оболочки глазного яблока (ICD–OC69.3,4)» (приказ МЗ РБ № 258 от 11.03.2012 г.); «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований: клинический протокол» (постановление МЗ РБ № 60 от 06.07.2018 г.), по которым смогут работать все будущие онкоофтальмологи страны.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность и достоверность результатов, полученных в исследовании, подтверждены достаточным материалом и не вызывают сомнений.

Научные положения диссертационной работы, выносимые на защиту, доказаны на большом количестве материала. Объектом для исследования послужили 1481 пациент, имеющий меланому сосудистого тракта глаза, которые

лечились в РНПЦОМР им. Н.Н. Александрова.

Методы исследования пациентов адекватны и четко связаны с поставленными целями и задачами. Математическое обеспечение полученных данных, которое было использовано автором – высокое и соответствует всем требованиям доказательной медицины, поскольку в исследовании применили современные методы статистики. Показатели различных видов выживаемости рассчитывались по методу Каплана-Майера. Статистическая значимость различий определялась при помощи log-rank теста. Медиана наблюдения в группах вычислялась обратным методом Каплана-Мейера. Оценка частоты развития прогрессирования заболевания проведена в соответствии с видом лечения, а также степенью локального контроля с использованием критерия χ^2 квадрат. Выживаемость пациентов в группах рассчитывалась на основе программ SPSS Statistics v. 19. Применяемые автором методы статистики – современные, адекватны и подтверждают достоверность полученных результатов.

Заключение диссертации, которое состоит из выводов и рекомендаций для практического здравоохранения, соответствует поставленным задачам и отражает все полученные автором наиболее значимые результаты.

Научное исследование – сложное, хотя и проведено в рамках одной НИР. Оно соответствует приоритетным медицинским направлениям научной деятельности Республики Беларусь. Основная часть диссертационной работы выполнена лично соискателем.

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

Научная и практическая значимость диссертационной работы велики, поскольку до настоящего времени не существовало такого серьезного и многогранного подхода не только в РБ, но и за рубежом к лечению меланомы сосудистого тракта глаза. Автор обосновал и доказал необходимость изучения эпидемиологии редко встречающихся злокачественных опухолей, а также разработал и использовал в клинике новый метод органосохраняющего лечения увеальной меланомы, подтвердив его высокую эффективность. Более того, докторантом предложена оптимальная технология профилактики лучевых

осложнений после органосохраняющей брахитерапии и создана опорно-двигательная культя для протеза после энуклеации глазного яблока.

Практическая значимость выполненной работы весьма велика, так как автор обосновал необходимость выбора метода лечения для меланомы сосудистого тракта глаза с учетом размеров опухоли, ее локализации, пигментации, состояния сетчатки, наличия кровоизлияния в оболочку глазного яблока, внутриглазного давления, возраста пациента и наличия сопутствующих заболеваний. В процессе исследования были разработаны для каждой стадии и локализации злокачественной опухоли наиболее эффективные методы лечения. Органосохраняющие хирургические методы лечения (иридэктомия или блокэксцизия) докторант рекомендует выполнять при меланоме I–II стадии переднего отрезка глаза. На большом числе пациентов доказано, что при МХ небольших размеров оптимальным методом терапии является БТ. Если у пациента имеется злокачественная опухоль больших размеров, автор рекомендует проводить комбинированное лечение, состоящее из ТТТ, ФДТ и БТ, которое позволяет сохранить глазное яблоко в 71,7% случаев и добиться 5-летней выживаемости при II стадии опухолевого процесса – 94,9% при III – 71,4%. Использование перед БТ или КЛ по показаниям ОЛК снижает число тяжелых постлучевых осложнений с 8,8% до 1,3%. После энуклеации глазного яблока доказана необходимость применения ОДК с использованием аллотрансплантата из подкожно-жировой клетчатки с апоневрозом подошвы для глазного протеза. Это позволяет в 100% случаев получить хороший анатомический, функциональный и косметический эффекты.

Научную и практическую значимость исследования подтверждают 3 инструкции по применению: 1) «Метод комбинированного лечения пациентов с меланомой сосудистой оболочки глаза T2–3N0M0» (инструкция по применению, регистрационный № 119-1114 утв. 02.11.2014); 2) «Метод формирования опорно-двигательной культы для глазного протеза при энуклеации с использованием аллотрансплантата из подкожно-жировой клетчатки с апоневрозом подошвы» (инструкция по применению, регистрационный № 011-0320 утв. 26.03.2020); 3) «Метод отграничительной лазерной коагуляции меланомы сосудистой оболочки глаза» (инструкция по применению, регистрационный № 081-0820 утв.

18.09.2020); а также утверждены клинические протоколы 1) «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований», глава 37 «Злокачественная меланома сосудистой оболочки глазного яблока (ICD-O C69.3, 4)» (приказ МЗ РБ № 258 от 11.03.2012 г.); 2) «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований», глава 36 «Опухоли глазного яблока и придаточного аппарата глаза» (постановление МЗ РБ № 60 от 06.07.2018 г.), которые утверждены МЗ РБ и рекомендованы к использованию.

Социальная значимость работы заключается в том, что следует выбирать для пациента с учетом факторов неблагоприятного прогноза персонализированный метод лечения меланомы сосудистого тракта глаза, применять для профилактики лучевых осложнений перед БТ и КЛ отграничительную лазерную коагуляцию и использовать после энуклеации аллотрансплантат из подкожно-жировой клетчатки с апоневрозом подошвы для глазного протеза без сомнений, что будет способствовать существенному снижению инвалидизации пациентов данной категории и повышению качества их жизни. Это позволит не проводить дополнительного специального лечения и не оформлять пациентам группу инвалидности.

Экономическая значимость исследования безусловно является существенной для отечественного здравоохранения, поскольку повышение безрецидивной 5-летней выживаемости, равной в отдельных случаях 100%, не потребует дополнительных государственных затрат для лечения рецидивов и метастазов у пациентов, пролеченных ранее по технологиям, предложенным автором.

Из всего перечисленного выше следует, что выполненное исследование весьма значимо в научном, практическом, экономическом и социальном отношениях.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации у автора имеется 43 научные работы: одна монография, глава в Руководстве по онкологии, 20 статей (2 публикации в странах СНГ, без соавторов – 8 статей), которые соответствуют пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в

Республике Беларусь. Опубликовано 14 тезисов докладов (4 в РБ, 8 – в странах СНГ и 2 – на международных съездах и научных конференциях). Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждены 3 инструкции по применению, два клинических протокола «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований»; получено 2 патента на изобретение и 2 рационализаторских предложения. Общий объем монографии и статей, включенных в перечень ВАК, составляет 25,01 авторского листа.

Материалы диссертации автором доложены и обсуждены на следующих съездах и конференциях: Internationaler Kongress «Lebenslang gut schön – weil Augenärzte forschen, lehren, heilen und helfen», 24-27 September 2009, Leipzig, Germany; XI Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Федоровские чтения – 2013», 21-22 июня 2013 г., Москва, Российская Федерация; Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Современная реконструктивная хирургия в офтальмологии», 13-14 декабря 2013 г., Минск, Беларусь; III Всероссийская конференция с международным участием «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика», 21-23 мая 2014 г., Новосибирск, Российская Федерация; VIII съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, 16-18 сентября 2014 г., Казань, Российская Федерация; IV Всероссийская конференция «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика», 25-26 сентября 2015, Санкт-Петербург, Российская Федерация; 15th Euretina Congress, 17-20 September 2015, Nice, France; Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Инновации в офтальмологии», 11-12 декабря 2015 г., Минск, Беларусь; First International medical conference «South East European Medical Forum (SEEMF)», 16-18 June 2016, Hellas, Greece; X Республиканская конференция с международным участием «Актуальные вопросы офтальмологии», 8-9 декабря 2016 г., Минск, Беларусь; XI Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Междисциплинарный подход в офтальмологии», 8-9 декабря 2017 г., Минск, Беларусь; Навуково-практична конференція «Лазерні технології в клінічній медицині: сучасні тенденції розвитку в Україні», 23-24 березня 2018 р., Черкаси, Україна; Euretina Congress, 5-8 September 2019, Paris, France; Kongress der Deutsche Ophthalmologische

Gesellschaft, 26-29 September 2019, Berlin, Germany; IX съезд офтальмологов Республики Беларусь с международным участием, 13-14 декабря 2019, Минск, Беларусь; XI съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, секция «Опухоли головы и шеи», 23-25 апреля 2020 г., Казань, Российская Федерация; Научная сессия БГМУ, секция «Онкология», 29 января 2020 г., онлайн-доклад; Международный конгресс «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика», 23-24 октября 2020 г., онлайн-доклад; XII съезд общества офтальмологов России, 1-5 декабря 2020, онлайн-доклад; XIII Республиканская конференция с международным участием «Актуальные вопросы офтальмологии в условиях COVID-19», 11-12 декабря 2020, онлайн-доклад; Научная сессия БГМУ, секция «Онкология», 27 января 2021 г., онлайн-доклад; Республиканская научно-практическая конференция с международным участием в рамках Европейской недели ранней диагностики опухолей головы и шеи «Онкоофтальмология Update», 23-24 сентября 2021, Минск, Беларусь.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК Республики Беларусь. Она изложена на 178 страницах и состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, материала и методов, результатов собственных исследований, изложенных в 8 главах, заключения и библиографического списка, содержащего 206 литературных источников из которых 169 англоязычных и 37 русскоязычных и 43 публикации диссертанта.

Во введении кратко представлена информация обо всех проблемах, связанных с низкой эффективностью лечения меланомы сосудистого тракта глаза. Автор доказывает необходимость изучения эпидемиологии этой злокачественной опухоли в стране и существующих методов ее терапии. Обосновывает с учетом имеющихся факторов неблагоприятного прогноза увеальной меланомы создание новой комбинированной технологии лечения, которая будет способна не только потенцировать противоопухолевое действие каждого используемого органосохраняющего метода терапии, но и снижать уровень кровотока до нуля в МХ, что должно в конечном итоге существенно повысить 5-летнюю выживаемость пациентов и избежать возникновения

рецидивов и метастазов.

Общая характеристика работы соответствует всем необходимым пунктам и представлена четко и понятно.

Аналитический обзор литературы представлен за последние 10 лет. Он изложен на 40 страницах и содержит достаточно полную информацию по целому ряду эпидемиологических показателей: заболеваемости, смертности, выживаемости увеальной меланомы, включающей меланому радужки, меланому цилиарного тела и меланому радужки и цилиарного тела, каждая из которых описана детально. Основное внимание в обзоре уделено существующим методам лечения опухоли: хирургическим (энуклеация, трансклеральная резекция и эндорезекция, энуклеации) и органосохраняющим: лазерным (транспупиллярная термотерапия и ФДТ), лучевым (брахитерапия, дистанционная лучевая терапия) и комбинированным. Описаны также лучевые осложнения, возникающие после сеанса брахитерапии и методы их профилактики. Подчеркивает недостатки энуклеации глазного яблока, которая используется в качестве радикального метода и сообщается о существующих методах реабилитации. В целом, обзор литературы подчеркивает необходимость выполнения всех задач, поставленных в исследовании.

Во 2-й главе указано, что для научного исследования в работе послужили данные Белорусского канцеррегистра и истории болезни 1481 пациента, которые вошли в ретроспективное и проспективное исследование. Все пациенты разделены на 8 групп в зависимости от метода терапии увеальной меланомы. Кратко описаны технологии, используемые для лечения: ТТТ, ФДТ, БТ, энуклеация, ОЛК, и число пациентов в каждой группе. Проведен анализ лучевых осложнений после БТ. Более подробно описана комбинированная терапия, предложенная автором для лечения МХ. Выполнена оценка результатов терапии после органосохраняющих методов по противоопухолевому эффекту и представлены данные по статистической обработке полученных результатов, которые соответствуют всем требованиям доказательной медицины.

В 3-й главе автор оценивает заболеваемость, смертность и выживаемость пациентов, страдающих меланомой сосудистого тракта глаза за большой период времени, за 20 лет. Анализ проводился по всем областям Беларуси. Также

изучались основные эпидемиологические показатели у городского и сельского населения страны и у женщин и мужчин. В результате глубокого исследования диссертантом установлено, что стандартизованный показатель заболеваемости в РБ увеличился в 4,3 раза, смертность и одногодичная летальность снизилась в 2 раза, а выживаемость после органосохраняющего лечения составила 87,8%.

В 4-й главе диссертант характеризует хирургические методы лечения (радикальные и органосохраняющие) 99 пациентов с МР, МЦТ и МРЦ, оценивая их эффективность по 15-летней ОВ и СКВ. В результате исследования установлено, что оптимальным методом терапии меланомы переднего отрезка глаза является органосохраняющие хирургические методы лечения. Об этом свидетельствует ОВ и СКВ, равная после операции пациентов с МР – 63,4% и 100%, после терапии МРЦ – 71,6% и 94,1%, после МЦТ – 42,1% и 55,9% соответственно.

В 5-й главе, посвященной описанию лечения пациентов с меланомой сосудистого тракта с использованием лазерного метода (ТТТ – 84 человека и ФДТ – 67), дана детальная характеристика заболевших и представлены результаты проведенной терапии. После ТТТ в 60,7% случаев зарегистрировано наличие резорбции новообразования, в 33,3% – стабилизация опухолевого процесса и только в 6,0% – эффекта не было. После лечения пигментной МХ 5-летняя СКВ была равна 94,5%, а БРВ – 94,0%. С помощью ФДТ излечить полностью опухоль удалось лишь в 22,4% случаев, добиться стабилизации – в 74,6%. Показатель 5-летней выживаемости в этой группе был равен 96,8%. В результате проведенных исследований установлено, что ФДТ неэффективна при лечении меланомы с базальным диаметром опухоли, равным 10,6 мм и толщиной 3,3 мм, т.к. злокачественный процесс не удается излечить в 66,6%, что свидетельствует о необходимости выбора другого метода лечения.

В 6-й главе автор оценил результаты лечения увеальной меланомы методом брахитерапии с использованием офтальмоаппликаторов с изотопами $^{106}\text{Ru}+^{106}\text{Rh}$. Все пациенты (383 человека) были разделены в зависимости толщины и базального диаметра опухоли на группы. Первая группа (А) состояла из 117 человек (Т1-2N0M0, средний базальный диаметр – 7,2 мм и толщина – 3,2 мм), вторая (Б) – из 156 пациентов (сТ2-3N0M0, средний базальный диаметр – 10,9 мм,

толщина – 4,6 мм), третья (В) – из 110 человек (сT2-3N0M0), средний базальный диаметр – 13,9 мм и толщина – 5,9 мм). Пациенты всех групп были сопоставимы по возрасту, локализации опухоли в хориоиде и пигментации. Полностью резорбция опухоли после БТ зарегистрирована в 73,6% случаев, стабилизация – 19,8%, отсутствие эффекта – в 6,6%. Метастазы появились у 12,3% пациентов. Острота зрения улучшилась у 7,4% пролеченных, не изменилась – у 33,7%, снизилась – у 12,9%.

Проанализировав результаты лечения МХ пациентов всех 3-х групп по БРВ и СКВ, автор отметил высокую эффективность брахитерапии с изотопами $^{106}\text{Ru}+^{106}\text{Rh}$.

Седьмая глава диссертации посвящена изучению лучевых осложнений, возникающих у 20,6% пациентов после БТ меланомы сосудистого тракта глаза, из 383 человек, вошедших в исследование. В группе А было диагностировано 26 (22,2%) осложнений, Б – 31 (19,9%) и В – 19 (17,7%). После брахитерапии наиболее часто возникали ретинопатия (10,4%), вторичная глаукома (3,1%), токсический увеит (1,1%), локальная отслойка сетчатки (2,5%) и кровоизлияние в стекловидное тело (3,1%). Для профилактики осложнений 76 пациентам (группа А – 26 человек, Б – 31, В – 19) за 2 недели до начала БТ была выполнена ОЛК. Установлено, что при использовании метода, предложенного диссертантом, частота лучевых осложнений снижается 8,8% до 1,3% ($p=0,009$).

В 8-й главе автор оценил результаты созданного им комбинированного метода лечения меланомы сосудистого тракта глаза больших размеров (сT2-3N0M0) у 60 пациентов, которые были включены в проспективное исследование на основании 11 критериев. До начала терапии определялась острота зрения, выполнялась рефрактометрия, тонометрия, офтальмоскопия, гониоскопия, осмотр с фундус-линзой и ультразвуковое исследование глазного яблока. Комбинированный метод состоял из трех технологий: ТТТ, ФДТ и БТ, который подробно описан в главе. После проведенной терапии автор регулярно оценивал уровень кровотока в опухоли на УЗИ-сканере. В результате проведенного органосохраняющего комбинированного лечения пациентам с МХ больших размеров удалось добиться сохранения глазного яблока в 71,7% случаев, остаточной остроты зрения – в 68,3%. При этом 5-летняя СКВ составила 91,4%

против контрольной (пациентов с энуклеацией) – 77,8%, БМВ – 81,7%, контрольной – 79,2%. Отмечены лучевые осложнения у 19,7% пациентов. Наиболее часто встречались вторичная глаукома (4,3%), токсический увеит (2,1%) и вторичная экссудативная отслойка сетчатки (13,3%). Полная регрессия опухоли отмечена у 21,7% пациентов, частичная – у 35,0%, стабилизация опухолевого процесса – у 26,7%.

В 9-й главе Науменко Л.В. предлагает оригинальный метод реабилитации пациентов с МХ после энуклеации глазного яблока. Автор, анализируя по годам энуклеацию у 724 пациентов, отмечает уменьшение числа этой радикальной операции, частота которой за 20 лет в стране снизилась с 73,9% до 41,4%. Однако использование энуклеаций свидетельствует о необходимости разработок реабилитации пациентов, потерявших глазное яблоко.

Диссертант создал для формирования опорно-двигательной культуры после энуклеации аллотрансплантат из подкожно-жировой клетчатки с апоневрозом подошвы и установил его у 15 пациентов. В главе описана поэтапно пластика ОДК после энуклеации с использованием предложенного аллотрансплантата и представлены все этапы на рисунке 9.3. Методика внедрена в клиническую практику и позволяет получить хороший функциональный и косметический эффекты.

В 10-й главе автор работы оценивает результаты, применяемых ею методов лечения МХ в зависимости от стадии опухоли по безметастатической выживаемости. В исследование включено 149 пациентов со стадией cT1N0M0. У 44 человек применяли для терапии ФДТ, у 47 – ТТТ и БТ – у 58. В течение 10 лет метастазы появились лишь у 4,1% заболевших. После БТ – метастазов не было, после ТТТ 5-летняя БМВ составила 96,2%, ФДТ – 94,4%. докторант рекомендует при выборе метода лечения использовать лазерные технологии, т.к. они не дают лучевых осложнений. Пациентов с распространенным опухолевым (cT2-3N0M0) процессом было 773 человек. Брахитерапия выполнена 234 пациентам, энуклеация – 539. Установлено, что БМВ при cT2N0M0 после БТ составляет 71,8%, при энуклеации – 61,6% ($p=0,002$), при cT3N0M0 – 78,1% и 53,9% соответственно.

В заключении автором лаконично и четко представлены выводы

диссертации, которые соответствуют цели и задачам проведенного исследования. Практические рекомендации вытекают из полученных результатов работы и весьма значимы для практикующих врачей-онкологов и врачей офтальмологов.

Диссертация содержит 29 таблиц, иллюстрирована 35 рисунками, которые прекрасно дополняют работу.

Содержание автореферата кратко и точно отражает содержание диссертации и основные положения проведенного глубокого научно-практического исследования.

В целом диссертационная работа Науменко Л.В. представляет собой оригинальное научное исследование. Она будет полезна для врачей офтальмологов и онкологов, работающих в клиниках и занимающихся научными и клиническими исследованиями, а также для преподавателей медицинских ВУЗов.

Существенных недостатков в работе не найдено. Диссертация написана хорошим литературным языком и содержит информативный, прекрасно иллюстрированный материал в виде таблиц и рисунков, что облегчает восприятие сложного, но необходимого для онкологии и офтальмологии исследования, проведенного автором.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Однако к докторанту имеются два вопроса:

1) Какие преимущества перед органосохраняющим методом имеет созданный Вами комбинированный, состоящий из трех технологий?

2) На основании каких показателей, характерных для меланомы сосудистого тракта, выбирается оптимальный метод лечения у пациента?

Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует

Анализ диссертационной работы Науменко Л.В. свидетельствует, что на защиту представлено самостоятельно выполненное, высококвалифицированное исследование. Диссертант в области знаний, которой он занимается, является специалистом высокого класса, умеет творчески и широкомасштабно подходить

к решению изучаемых им проблем

Учитывая все вышеизложенное, правомочен вывод о том, что Лариса Владимировна Науменко заслуживает присуждение ей ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Заключение

Диссертационная работа Науменко Л.В. «Лечение меланомы сосудистого тракта глаза», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология, является завершенным высококвалифицированным научным исследованием, которое посвящено нескольким сложным, актуальным и малоизученным направлениям в онкологии: оценке целого ряда наиболее важных эпидемиологических показателей за 20 лет, свидетельствующих о недостатках в диагностике и лечении пациентов с увеальной меланомой, детальной оценке существующих многочисленных органосохраняющих и ликвидирующих орган методов ее терапии, созданию новой, комбинированной технологии лечения на основе существующих неблагоприятных факторов прогноза, разработке оптимальных методов профилактики лучевых осложнений и создания оригинального метода реабилитации пациентов после энуклеации и содержат результаты, подтверждающие высокую значимость выполненной автором научной работы.

Диссертация соответствует пункту 20 «Положение о присуждении ученых степеней и присвоения ученых званий в Республике Беларусь», а ее автор Лариса Владимировна Науменко заслуживает присуждения степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология за:

- глубокий анализ эпидемиологических показателей в стране за 20-летний период, подтвердивший необходимость устранения серьезных недостатков, связанных с лечением пациентов и реабилитации, имеющих меланому сосудистого тракта глаза;
- сравнительную оценку по выживаемости и эффективности проводимой терапии различных локализаций увеальной меланомы;
- обоснование выбора органосохраняющих хирургических методов лечения пациентов с меланомой переднего отрезка глаза;

- доказательство эффективности различных органосохраняющих технологий, таких как ТТГ, ФДТ и БТ при персонализированном подходе к лечению пигментной и слабопигментной меланомы различных размеров и толщины основания;

- установление, что высокой эффективностью при МХ малых размеров обладают такие методы лечения, как БТ, ТТГ и ФДТ, а средних – БТ;

- обоснование, что при МХ больших размеров можно использовать БТ, так как результаты этого метода не хуже энуклеации глазного яблока;

- разработку оригинальной профилактики постлучевых повреждений;

- создание новой наиболее эффективной комбинированной технологии лечения МХ больших размеров, состоящей из применения 3-х органосохраняющих методов: ТТГ, ФДТ и БТ и доказательство, что методика позволяет сохранить орган зрения у 71,7% пациентов;

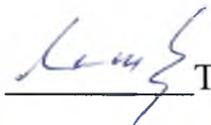
- разработку метода реабилитации пациентов с увеальной меланомой после энуклеации глазного яблока за счет формирования ОДК для глазного протеза с использованием аллотрансплантата из подкожно-жировой клетчатки апоневроза подошвы;

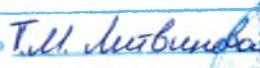
- выбор персонализированного метода лечения пациентов с увеальной меланомой, основанного на анализе большого числа особенностей пациента, строения глазного яблока и опухоли;

- обоснование использования ПЭТ/КТ для диагностики метастатической болезни после лечения МХ малых размеров.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук,

доцент, профессор кафедры онкологии БГМУ  Т.М.Литвинова

Подпись  заверяю
Начальник отдела кадров
Белорусского государственного
медицинского университета

08.08.2022 Покупка оргтехники оргтехники
г.м.и, оргтехника Менделеевской Т.М.

Учредитель секретарь *С*у - К.А. Артемьев

08.09.2022

Сотворенная организация

*С*у

Слауменко Л.В.