

Отзыв

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Кулезневой Юлии Валерьевны на диссертационную работу Францева Дмитрия Юрьевича «Методика и непосредственные результаты чрескожной эндобилиарной фотодинамической терапии неоперабельных больных гилусной холангиокарциномой», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – Онкология, 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия.

Актуальность темы

Гилусная холангиокарцинома (опухоль Клацкина) представляет собой редкую злокачественную опухоль, исходящую из стенок проксимальных отделов желчных протоков. По различным оценкам опухоль Клацкина составляет до 70% всего холангиоцеллюлярного рака. Заболевание, как правило, манифестируется механической желтухой. Большинство больных к моменту постановки диагноза признаются неоперабельными в силу местной распространенности опухолевого процесса. В то же время отдаленные метастазы у этих больных обнаруживаются относительно редко. Данные литературы указывают также на относительно высокую частоту локальных рецидивов в области билиодигестивных анастомозов после проведенного хирургического лечения. В этой связи современное лечение гилусной холангиокарциномы зачастую направлено на обеспечение локорегионарного воздействия на опухоль, что, в свою очередь, приводит к увеличению продолжительности и улучшению качества жизни.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) представляется в данном случае наиболее предпочтительным методом внутрипротоковой локальной деструкции опухоли Клацкина, поскольку, в отличие от всех остальных известных на сегодняшний день методик, обладает селективным противоопухолевым действием при минимальном повреждении здоровых тканей.

Таким образом, разработка и внедрение высокотехнологичных методов регионарного воздействия, таких как эндобилиарная ФДТ является крайне актуальным. Методологические особенности проведения внутрипротокового фотовоздействия, определение причин и факторов риска осложнений, разработка алгоритма ведения пациентов, сроков контрольных диагностических исследований и критериев объективной оценки опухоли Клацкина на ФДТ представлено в мировой

литературе отдельными работами. Это определяет научную новизну диссертации и показывает большое практическое значение, поскольку характеризует высококвалифицированный подход к лечению гиллюсной холангиокарциномы. Таким образом, эндобилиарная ФДТ представляет из себя сложную междисциплинарную медицинскую проблему, многие аспекты которой на сегодняшний день остаются дискуссионными и нерешенными, что и предопределило целесообразность и актуальность настоящего исследования.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Большое число пациентов, включенных в проспективное исследование, применение современных технологий оценки эффективности проведенного лечения и методик статистической обработки данных свидетельствуют о достоверности полученных результатов. Чрескожная эндобилиарная ФДТ внедрена в клиническую практику лечения неоперабельных больных гиллюсной холангиокарциномой ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. Выводы диссертационной работы соответствуют поставленным задачам, четко сформулированы, аргументированы и коррелируют с положениями, выносимыми на защиту. По результатам работы автором сформулированы практические рекомендации.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертация изложена на 126 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 51 рисунком и 8 таблицами. Список литературы содержит 228 источника, из них 48 отечественных и 180 зарубежных.

Во введении автор освещает актуальность избранной темы исследования, обосновывает необходимость предпринятой работы, формулирует цель и подчиненных ей 5 задач. Следует отметить, что цель и задачи исследования хорошо и четко сформулированы, конкретны и охватывают все стороны изучаемой проблемы.

В литературном обзоре рассматриваются истоки исследования, эпидемиология, особенности роста и структуры опухоли, дается критическая оценка основных методов билиарной декомпрессии и специфического лечения. Также подробно описана локорегионарная технология эндобилиарной ФДТ: принципы и биологические механизмы действия, экспериментальные и клинические исследования метода, фотосенсибилизаторы, оборудование, источники света и устройства их эндобилиарной доставки. Дается оценка непосредственных и отдаленных результатов ФДТ в клинической практике. В конце главы имеется краткое заключение, обосновывающее проведение настоящего исследования. Обзор обширен, конкретен, написан хорошим литературным языком, дает полное представление о проблеме.

Во второй главе приводится общая характеристика клинического материала и методов исследования. Данная научная работа построена на анализе данных обследования и лечения 65 пациентов (169 сеансов эндобилиарной ФДТ) с морфологически подтвержденным диагнозом гиллюсной холангиокарциномы в период с 2007 по 2019 год. Основным диагностическим методом была МРТ брюшной полости, которая выполнялась в различные сроки до и после фотовоздействия всем пациентам. Был проведен анализ данных 166 МРТ у 33 пациентов, которые были разделены на группы в зависимости от сроков исследования. Прямая холангиография служила дополнительным диагностическим методом и выполнялась у всех пациентов.

В главе дается подробное и хорошо иллюстрированное описание техники проведения чрескожной эндобилиарной ФДТ (диагностический и лечебный этапы), а также методы обследования больных до и после процедуры, оценки объективного ответа и безопасности воздействия, методы статистической обработки данных.

Далее автором проводится подробный анализ безопасности эндобилиарного фотовоздействия и данных МРТ, полученных в различные сроки наблюдения. Автором подробно, с иллюстрациями и графиками, описаны интраоперационные реакции и ранние послеоперационные осложнения, динамика изменений лабораторных показателей. Определены достоверные факторы риска развития интраоперационных реакций средней и тяжелой степеней.

Впервые в мировой практике определен такой критерий объективного ответа на ФДТ, как наличие на 1-5 сутки послеоперационного периода крупных перидуктальных зон, не накапливающих контрастный препарат во все фазы контрастирования, топографически соответствующих источнику света во время фотовоздействия. Проведена оценка изменений размерных характеристик опухоли, изменений интенсивности МР-сигнала в сроки 1-5 суток и 1-4 месяца после эндобилиарной ФДТ. Приведено большое количество иллюстраций и клинические примеры.

Завершает основную часть диссертации глава «Обсуждение полученных результатов», в которой подробно и достаточно критично рассматриваются реакции и осложнения, их возможные причины, способы профилактики и купирования, факторы, достоверно увеличивающие риск возникновения интраоперационных реакций. Интерпретируются изменения лабораторных показателей, которые, даже при высоких значениях маркеров холестаза, не являлись критическими и не приводили к тяжелым нарушениям, цитолизу гепатоцитов, печеночной недостаточности и т.д. В конце раздела приводится резюме, в котором, на основании полученных данных, а именно небольшого и достаточно приемлемого количества интраоперационных реакций и осложнений, отсутствия среди 169 наблюдений тяжелых осложнений и летальных исходов, автор заключает, что чрескожную эндобилиарную ФДТ следует признать безопасным методом локорегионарного лечения опухоли Клацкина.

Далее обсуждаются полученные результаты данных МРТ и прямой холангиографии и определяются критерии оценки объективного ответа опухоли Клацкина на внутрипротоковую ФДТ. Автором с использованием пояснительных схем, иллюстраций и клинического примера приводится несколько механизмов изменения размеров опухолевого инфильтрата в различные сроки после эндобилиарной ФДТ. На основании полученных данных делается заключение, что размерные характеристики не следует рассматривать в качестве критерия оценки объективного ответа на ФДТ перидуктально-инфильтративного типа опухоли Клацкина, который встречается наиболее часто.

Проанализированы и интерпретированы изменения интенсивности МР-сигнала, полученные при анализе различных импульсных последовательностей. Исходя из этих изменений, логично и подробно описаны острые и подострые изменения со стороны перидуктальных тканей на 1-5 сутки и через 1-4 месяца после ФДТ. Примеры подтверждаются данными литературных источников, а также иллюстрациями и клиническим примером, показывающим изменения имплантационного метастаза холангиокарциномы на коже, который был подвергнут фотодинамическому воздействию. В заключении раздела автор группирует и перечисляет все локорегионарные изменения, которые происходят в зоне внутрипротокового фотовоздействия и подтверждаются данными контрольных МРТ и прямой холангиографии.

Работу завершают 5 выводов, практические рекомендации и список литературы. Выводы диссертационной работы отражают основные положения диссертации, полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

Полученные автором данные имеют большую научную и практическую ценность для хирургов-онкологов и врачей интервенционных радиологов.

Автореферат достаточно полно отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний по данной научной работе нет.

Заключение

Диссертационная работа Францева Д.Ю. «Методика и непосредственные результаты чрескожной эндобилиарной фотодинамической терапии неоперабельных больных гиллюсной холангиокарциномой», является законченной научно-квалификационной работой, посвященной изучению важной проблемы использования высокотехнологичного локорегионарного метода эндобилиарной ФДТ с целью лечения неоперабельных больных гиллюсной холангиокарциномой. Работа выполнена на высоком методическом уровне и имеет важное значение для практического здравоохранения. По объему и новизне проведенных исследований, квалифицированному и современному методологическому подходу, научной ценности и практическому вкладу диссертация соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением

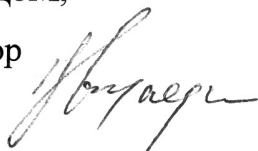
Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – Онкология и 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия..

Заведующая отделом лучевых методов диагностики и лечения

ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ,

Доктор медицинских наук, профессор

Ю.В. Кулезнева



Подпись д.м.н., профессора Кулезневой Юлии Валерьевны заверяю

Ученый секретарь

ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ,

кандидат медицинских наук

Т.А. Косачева



16.01.2020

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, тел. (495) 304-30-39, info@mknc.ru