

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор
ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России
академик РАН, д.м.н., профессор
В.А. Солодкий

«OK» [подпись] 2020 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научной и практической значимости диссертационной работы Францева Дмитрия Юрьевича «Методика и непосредственные результаты чрескожной эндобилиарной фотодинамической терапии неоперабельных больных гилусной холангиокарциномой», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – Онкология, 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия.

Актуальность темы диссертации

Диссертация Францева Дмитрия Юрьевича посвящена актуальной теме: разработке и повышению эффективности методики чрескожной эндобилиарной фотодинамической терапии неоперабельных больных гилусной холангиокарциномой.

Гилусная холангиокарцинома (опухоль Клацкина) – редкая и тяжело протекающая злокачественная опухоль эпителиального происхождения, развивающаяся в области проксимальных отделов внепеченочных желчных протоков. Заболеваемость существенно различается в зависимости от региона и составляет 2-6 случаев на 100000 жителей в странах Западной Европы и Северной Америки до 113 на 100000 жителей в странах Ближнего и Среднего Востока,

Северной Африки, что обусловлено пищевыми факторами и паразитарными заболеваниями.

Заболевание характеризует крайне неблагоприятный прогноз: даже при условии адекватной билиарной декомпрессии медиана выживаемости без специфического противоопухолевого лечения не превышает 6 месяцев. На сегодняшний день единственным радикальным методом лечения этой опухоли, позволяющим добиться удовлетворительных результатов лечения, считается хирургическая резекция желчных протоков и печени с формированием билиодигестивного анастомоза и восстановлением пассажа желчи в тонкую кишку. Однако большинство больных к моменту постановки диагноза являются неоперабельными в силу местного распространения заболевания – перидуктальной опухолевой инфильтрации с вовлечением в процесс сосудисто-секреторных элементов гепатодуоденальной связки и паренхимы печени. При этом, как правило, отдаленные метастазы у них обнаруживаются нечасто. С учетом этих особенностей развития опухоли представляется целесообразным использование локорегионарного метода лечения, обладающего избирательным противоопухолевым действием – эндобилиарной фотодинамической терапии (ФДТ).

ФДТ – это бинарный метод лечения, который включает в себя селективное накопление патологической тканью химического агента (фотосенсибилизатора) с последующей его активацией при помощи света, что запускает каскад внутриклеточных реакций, приводящих к гибели опухолевой клетки при минимальном повреждении здоровых тканей. Эффективность этой методики была продемонстрирована во многих работах зарубежных авторов, где было показано достоверное кратное увеличение выживаемости больных, которым была проведена билиарная декомпрессия в сочетании с эндобилиарной ФДТ, по сравнению с больными, подвергшимся только билиарной декомпрессии. Эти обнадеживающие результаты способствовали активному внедрению метода в клиническую практику.

Несмотря на растущий интерес авторов к этой технологии, до сих пор не разработаны показания и противопоказания к применению эндобилиарной ФДТ, вопросы доступа и техники выполнения, рентгенохирургическое оборудование и инструментарий, не отработаны вопросы световой дозиметрии на геометрически сложных поверхностях, периоперационного контроля и ведения пациентов, способы профилактики интраоперационных реакций и послеоперационных осложнений, не определены объективные критерии оценки непосредственных результатов.

Таким образом, применение внутрипротоковой ФДТ неоперабельных больных опухолью Клацкина представляет собой сложную междисциплинарную медицинскую проблему, многие аспекты которой на сегодняшний день остаются дискуссионными и нерешенными, что и предопределило целесообразность настоящего исследования.

Таким образом, актуальность темы исследования не вызывает никаких сомнений.

Связь темы диссертации с планом основных научных работ

Тема диссертации Францева Д.Ю. «Методика и непосредственные результаты чрескожной эндобилиарной фотодинамической терапии неоперабельных больных гилусной холангиокарциномой» выполнялась в соответствии с планом научно-исследовательской разработки ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Целью данного исследования являлось улучшение непосредственных результатов лечения неоперабельных больных гилусной холангиокарциномой путем разработки рентгенохирургической методики чрескожной эндобилиарной фотодинамической терапии.

Для решения поставленных задач автором был разработан дизайн и выполнено ретро- и проспективное исследование, включающее анализ

результатов обследования и лечения 65 пациентов (169 сеансов эндобилиарной ФДТ), находившихся на в ФГБУ «НМИЦ онкологии Н.Н. Блохина» Минздрава России с диагнозом гиллюсной холангиокарциномы за период с 2007 по 2019 год.

На основании крупнейшего в России опыта проведения эндобилиарного фотодинамического воздействия, накопленного в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, автором была разработана и внедрена в клиническую практику рентгенохирургическая методика чрескожной эндобилиарной ФДТ с использованием лазерного оборудования, источников и устройств доставки света, фотосенсибилизаторов отечественного производства. Определены четкие показания и противопоказания к вмешательству.

Проведен анализ интраоперационных реакций и ранних послеоперационных осложнений в зависимости от времени и параметров фотовоздействия, вида и дозировки фотосенсибилизатора, количества облучаемых каналов. Интраоперационные реакции средней и тяжелой степеней были отмечены в 5,4 и 1,8 % вмешательств, соответственно. Уровень ранних послеоперационных осложнений средней и тяжелой степеней является приемлемым и составляет 1,8% и 11,7%, соответственно. Летальных исходов и тяжелых послеоперационных осложнений отмечено не было. Определены достоверные факторы риска развития интраоперационных реакций: установлено, что удельная мощность фотовоздействия выше $73,3 \text{ мВт/см}^2$ и применение фотосенсибилизатора «Фотолон» повышают риск возникновения интраоперационных реакций средней и тяжелой степеней с вероятностью 12% и 9,1%, соответственно. Выявлены основные причины ранних послеоперационных осложнений и определены возможные способы их профилактики. Проведен анализ динамики изменений лабораторных показателей крови до и в различные сроки после эндобилиарной ФДТ.

Впервые были разработаны критерии оценки объективного ответа гиллюсной холангиокарциномы при помощи МРТ: при количественном анализе определены достоверные изменения уровня интенсивности сигнала при различных импульсных последовательностях до и в различные сроки после эндобилиарной

ФДТ. Впервые в ранние сроки (1-5 сутки) после фотовоздействия были выявлены крупные перидуктальные зоны, не накапливающие контрастный препарат во все фазы контрастирования (участки деваскуляризации, некроза опухоли), которые соответствовали области фотодинамического воздействия. Определены изменения размерных характеристик опухолевого инфильтрата в различные сроки наблюдения. На основании полученных данных МРТ определены и подробно описаны изменения со стороны патологических и условно здоровых тканей, которые регистрируются в различные сроки наблюдений.

Таким образом, Францевым Д.Ю. определен оптимальный алгоритм дооперационной диагностики, планирования и проведения процедуры чрескожной эндобилиарной ФДТ, послеоперационного динамического контроля пациентов для врачей интервенционных радиологов, хирургов, онкологов. Сформулированы практические рекомендации.

Достоверность выводов и результатов исследования

Большое число пациентов, включенных в исследование, применение современных технологий оценки эффективности проведенного лечения и методик статистической обработки данных свидетельствуют о достоверности полученных результатов. Результаты проведенного исследования используются в практической работе отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения отдела интервенционной радиологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии, онкологического отделения хирургических методов лечения №7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Работа является первым обобщающим научным трудом, направленным на изучение непосредственных результатов чрескожной чреспеченочной

эндобилиарной ФДТ и оценку объективного ответа гиллюсной холангиокарциномы при помощи МРТ и прямой контрастной холангиографии.

Разработана и внедрена в клиническую практику рентгенохирургическая методика чрескожной эндобилиарной ФДТ с использованием лазерного оборудования, источников и устройств доставки света, фотосенсибилизаторов отечественного производства. Определены четкие показания и противопоказания к вмешательству.

Проведен анализ интраоперационных реакций и ранних послеоперационных осложнений в зависимости от времени и параметров фотовоздействия, вида и дозировки фотосенсибилизатора, количества облучаемых каналов. Определены факторы риска развития интраоперационных реакций. Выявлены основные причины ранних послеоперационных осложнений и определены возможные способы их профилактики.

Разработаны критерии оценки объективного ответа гиллюсной холангиокарциномы при помощи МРТ с внутривенным контрастированием и прямой контрастной холангиографии. Определены сроки выполнения диагностических исследований на до- и послеоперационных этапах.

Выполненное исследование позволило определить алгоритм дооперационной диагностики, планирования и проведения процедуры чрескожной эндобилиарной ФДТ, послеоперационного динамического контроля пациентов. Полученные результаты ведут к уменьшению количества интраоперационных реакций и ранних послеоперационных осложнений и могут повлиять на эффективность каждой процедуры, улучшить результаты лечения неоперабельных больных гиллюсной холангиокарциномой.

Установленные факторы риска интраоперационных реакций, основные причины развития ранних послеоперационных осложнений и способы их профилактики, критерии оценки объективного ответа и сроки диагностических исследований послужат основой для подготовки врачей-онкологов, хирургов, эндоскопистов, интервенционных радиологов и рентгенологов для проведения процедуры и контроля результатов внутрипротокового фотовоздействия.

Чрескожная эндобилиарная ФДТ внедрена в клиническую практику лечения неоперабельных больных гиллюсной холангиокарциномой НИИ клинической и экспериментальной радиологии и НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России.

Оценка содержания диссертации

Материал диссертации изложен 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.

Заключение

Диссертационная работа Францева Д.Ю. «Методика и непосредственные результаты чрескожной эндобилиарной фотодинамической терапии неоперабельных больных гиллюсной холангиокарциномой» является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной на современном методическом уровне. На основании исследований, проведенных в диссертационной работе, решена важная задача по улучшению непосредственных и отдаленных результатов лечения неоперабельных больных опухолью Клацкина. По актуальности, объему проведенных исследований, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Францева Д.Ю. отвечает требованиям 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.

Отзыв обсужден на научно-практической конференции федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Протокол N 1 от 30 января 2020 г.

Заместитель директора по научной работе
ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



Н.В. Нуднов

Подпись д.м.н., профессора Н.В. Нуднова «ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь
ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России
д.м.н., профессор



З.С. Цаллагова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

117997, Москва, ул. Профсоюзная, д.86.

e-mail: mailbox@rncrr.ru; тел.: 8(495)333-41-80

www.rncrr.ru