

Отзыв

Официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Фёдорова Евгения Дмитриевича на диссертационную работу Ширяева Артема Анатольевича «Методология фототераностики стенозирующего холангиоцеллюлярного рака», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, Лучевая терапия.

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Артема Анатольевича Ширяева посвящена проблеме диагностики и лечения стенозирующего нерезектабельного холангиоцеллюлярного рака (ХЦР). Для лечения пациентов с этим фатальным заболеванием всё шире используются минимально инвазивные технологии, в частности декомпрессия желчного дерева с целью существенного снижения, а в идеале - ликвидации механической желтухи. Достигается это различными способами желчеотведения – транспапиллярными ретроградными, чрескожными антеградными, а также трангастральными под контролем эндоУЗИ. Наиболее предпочтительным завершающим этапом восстановления пассажа желчи, с точки зрения физиологии и качества жизни пациента, служит стентирование желчных протоков саморасширяющимися металлическими стентами. Однако большой проблемой такого подхода остаётся прорастание опухолью непокрытого стента или распространение опухолевой инфильтрации за границы покрытого стента, что приводит к повторному развитию механической желтухи, критически отягощающей состояние больного. Вот почему актуальным вопросом остаётся поиск способов воздействия непосредственно на опухоль с целью замедления её прогрессирования, а следовательно повышения продолжительности и качества жизни пациентов.

Для относительной стабилизации опухолевого процесса применяются различные методики локального воздействия, в частности дистанционная и внутрипротоковая лучевая терапия, методы термической абляции, фотодинамическая терапия (ФДТ). К сожалению, необходимость подведения

больших доз излучения в процессе лучевой терапии, несет в себе потенциальные риски развития осложнений и повреждения окружающих тканей и органов, как во время лечения, так и в отдаленном периоде. Результаты химиотерапии в качестве самостоятельного метода лечения ХЦР остаются неудовлетворительными. Кроме того, желтуха, печеночная недостаточность, сопутствующий холангит затрудняют ее применение у этой категории больных. Методы локальной термической деструкции в комбинации с декомпрессией желчных протоков описаны в литературе, но для объективного доказательства их эффективности и сравнения методик необходимы многоцентровые рандомизированные исследования.

Фотодинамическая терапия – известный локо-регионарный метод лечения злокачественных новообразований. Он основывается на способности злокачественной опухоли специфически накапливать фотосенсибилизатор, который активируется под воздействием тропного к конкретному фото-препарату лазерного излучения, что приводит к некрозу опухоли. Успешные результаты применения ФДТ в комбинации с декомпрессией желчных протоков продемонстрированы в многоцентровых исследованиях.

Несмотря на это, в литературе нет описания методик внутрипротоковой диагностики с возможностью получения видеофлуоресцентного изображения и измерения индекса флуоресценции, который пропорционально связан с концентрацией фотосенсибилизатора. Практически все работы по применению ФДТ при ХЦР проводились без флуоресцентного контроля, и дозы облучения подбирались эмпирически или на основании лабораторных исследований. При этом возможная глубина распространения лазерного излучения при нахождении оптического волокна непосредственно в просвете желчного протока до конца неясна, отсутствует методология индивидуального контроля за проводимой ФДТ. Всё перечисленное подчеркивает научное и практическое значение измерения распространения лазерного излучения в тканях на расстоянии, при котором наблюдается

возбуждаемая эндогенная флуоресценция тканей во внутри- и внепеченочных желчных протоках, для оптимизации фототераностики этой локализации. Одним из решений вопроса локальной диагностики и лечения злокачественных поражений желчных путей служит использование фотодинамической тераностики, т.е. комбинации флуоресцентной диагностики и ФДТ. Таким образом, в исследовании А.А Ширяева. подняты вопросы, свидетельствующие о несомненной актуальности данной темы.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, выносимые на защиту, полученные результаты, а также выводы и практические рекомендации имеют высокую степень обоснованности. Автором использован современный методологический подход к планированию и выполнению работы, включающий экспериментальное и двухуровневое клиническое исследование. Число обследованных и пролеченных пациентов в группах сравнения оказалось достаточным для получения отчётливых, статистически достоверных результатов, отличающих основную и контрольную группу. Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций подтверждена результатами исследований, их подробным описанием с оригинальными иллюстрациями, а также современными методами статистического анализа.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Автором проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, касающейся проблемы ХЦР в целом. Изучены основные проблемы в диагностике и лечении стенозирующего ХЦР и возможные пути их решения.

В дизайн исследования включено экспериментальное исследование *in vitro* и *in vivo*, в котором проведена оценка оптических свойств тканей гепатобилиарной зоны, оценена безопасность и возможность применения оборудования для фототераностики злокачественных опухолей. Автором

апробирован новый метод фотераностики с использованием видеофлуоресцентного модуля УФФ-630/675-0–БИОСПЕК на опухолях визуально доступных локализаций, для ее унификации.

Разработан и внедрен новый метод внутрипротоковой видеофлуоресцентной диагностики у больных стенозирующим холангиоцеллюлярным раком. Оценена клиническая эффективность и безопасность методики эндопротезирования с внутрипротоковой фотодинамической тераностикой опухолевого стеноза желчных протоков.

На основании полученных данных, А.А Ширяев разработал методологический подход (алгоритм) комбинированного минимально инвазивного лечения нерезектабельного стенозирующего ХЦР, осложненного механической желтухой, включающего в себя чрескожное дренирование желчных путей под контролем УЗИ и рентгеноскопии в комбинации с фотодинамической тераностикой.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Значимость результатов исследования, полученных А.А. Ширяевым подтверждается получением новых знаний о путях решения проблем в диагностике и минимально инвазивном лечении нерезектабельного ХЦР.

Разработанный алгоритм лечения больных ХЦР, осложненным механической желтухой, позволил улучшить непосредственные результаты лечения и медианы выживания пациентов, не снижая качества их жизни.

Полученные данные и результаты базируются на изучении оптических свойствах тканей. Оценка возможности применения видеофлуоресцентного модуля для эндоскопии и минимально инвазивной хирургии (УФФ-630/675-0 – БИОСПЕК) для фотодинамической тераностики опухолей проведена на различных визуально доступных локализациях, что в дальнейшем, логично, позволило аппроксимировать методику на более сложную локализацию, к которой относится рак желчных протоков. Для контроля за проведением

ФДТ использован эффект снижения интенсивности флуоресценции фотосенсибилизатора, в зависимости от дозы облучения.

Разработанную методологию фототерапии у больных нерезектабельным раком желчных протоков, основанную на применении современных высокотехнологичных технологий с комбинированным использованием флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии, можно считать новым направлением в медицине. Практическая значимость работы подтверждается тремя полученными патентами РФ.

Материалы диссертации могут быть использованы для учебно-методических пособий для практикующих врачей, а также в учебном процессе по курсу онкологии в медицинских вузах.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Задачи и положения, выносимые на защиту диссертационной работы, а также полученные результаты диагностики и лечения стенозирующего ХЦР соответствуют специальности 3.1.6. Онкология, Лучевая терапия.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По теме диссертационного исследования опубликовано 26 работ, в том числе 7 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых изданий Сеченовского Университета (Перечень ВАК при Минобрнауки России), в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 10 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer), 1 иная публикации, 3 публикации в сборниках материалов международных и Всероссийских научных конференций, 2 монографии, 3 патента.

Оформление и содержание работы

Диссертационная работа А.А. Ширяева в полном объеме отражает основную цель и результаты научного исследования и в целом построена по

традиционному пути изложения, но при этом включает отдельную главу 5 «Анализ полученных результатов», которая суммирует материал изложенный в предыдущих главах, что несколько напоминает традиционный раздел диссертации «Заключение». Диссертация изложена на 331 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, главы предклинических исследований, главы обоснования методологических аспектов фототерапии, главы анализа полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Список литературы включает 397 источников, в том числе 49 отечественных и 348 зарубежных. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 143 рисунками, 3^{мя} формулами. В целом диссертация логично выстроена, написана доступным языком, с четкими формулировками, несмотря на то, что содержит немало специальных физических и математических терминов, физико-технических деталей, которые естественным образом внесены в научную работу, выполненную на стыке клинической медицины и высоких физико-химических технологий. Работа хорошо иллюстрирована, содержит показательные клинические наблюдения.

Во введении автором подчеркнута актуальность исследования, определена его цель и поставлены конкретные задачи. Указаны положения, выносимые на защиту, обоснована степень достоверности полученных результатов и их научно-практическая значимость. Представлены Российские и международные конгрессы на которых были доложены результаты работы.

В первой главе (обзор литературы), проведен подробный анализ отечественных и зарубежных литературных источников по состоянию проблемы лечения больных ХЦР. Литературный обзор достаточно объёмный, занимает 60 страниц диссертации, что вероятно, отвечает задумке автора и его научных консультантов, которые вынесли изучение основных проблем в диагностике и лечении стенозирующего ХЦР и возможных путей их решения первой задачей диссертационного исследования. Обзор содержит фактические данные, характеризующие трудности диагностики и лечения

ХЦР. Автором определены основные направления для улучшения результатов диагностики и лечения стенозирующего ХЦР с использованием фотоники в комбинации с минимально инвазивными методиками восстановления желчеоттока. Обзор литературы написан информативно, хорошим литературным языком с соблюдением требований к ссылкам на источники литературы.

Вторая глава, представляет собой описание организации работы, а также использованных материалов и методов. Подробно описан экспериментальный и клинический материал, оборудование, используемое в работе. Для подтверждения достоверности полученных результатов представлены современные методы статистической обработки данных.

В третьей главе, изучаются возможности спектральных видеоизмерений на различных лабораторных моделях, имитирующих ткани гепатобилиарной системы человека или их оптические свойства. Оценены оптимальные дозы облучения по фотобличингу фотосенсибилизатора, производного хлорина Е6, на модельных образцах. Автором исследованы обратное рассеяние лазерного излучения и аутофлуоресценция тканей на лабораторной модели при помощи видеосистемы, а также спектрального анализа с определением эффективной глубины проникновения лазерного излучения в ткани. Полученные лабораторные результаты позволили провести исследования *in vitro* и *in vivo* на лабораторных животных - приматах. Оценена динамика накопления фотосенсибилизатора в гепатобилиарном комплексе приматов, после введения препарата в воротную вену. Автором, определена глубина проникновения лазерного излучения в различные ткани гепатобилиарной системы по спектрам обратного рассеяния в тканях, содержащих и не содержащих фотосенсибилизатор.

Проведено исследование на приматах по оценке безопасности применяемых и эффективных энергетических доз при ФДТ. Представлено морфологическое обоснование полученных данных. Продемонстрированные методологические особенности фототераностики, при ее применении в

гепатобилиарной зоне павианов гамадрилов, позволяют оптимизировать алгоритмы локальной диагностики и лечения ХЦР человека, оптимизируют параметры лазерного излучения, с учётом динамики фотобличинга.

В четвёртой главе А.А. Ширяев представляет результаты применения методов лазерной спектроскопии и видеофлуоресцентной диагностики до и после фотодинамической терапии при опухолях доступных локализаций (результат внедрения и клинической апробации методики). Успешное применение предложенной автором методологии при опухолях доступных локализаций позволило применить фототераностiku на более сложной локализации, а именно при стенозирующем ХЦР.

В основу клинического исследования положен анализ клинических наблюдений за 100 больными с нерезектабельным ХЦР раком, при этом основная группа пациентов (n=50) находилась на лечении в УКБ № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова, а группа сравнения проходила лечение в ГБУ Республики Дагестан «Республиканская клиническая больница имени А.В. Вишневского». Больным основной группы в качестве завершающего метода восстановления пассажа желчи проводили установку нитинолового саморасширяющегося стента с внутрипротоковой фототераностикой, а больным группы сравнения чрескожное чреспеченочное желчеотведение с последующим стентированием выполняли без локальной фотодинамической терапии. Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту и тяжести состояния, типам поражения желчных протоков, оцененным по классификации Bismuth–Corlette.

А.А Ширяевым усовершенствована диагностическая методика внутрипротоковой лазерной спектроскопии и впервые в клинической практике применен способ внутрипротокового видеофлуоресцентного исследования с применением модуля для эндоскопии и минимально инвазивной хирургии УФФ-630/675-0, разработанного компанией БИОСПЕК. В работе продемонстрирована достоверная прямая корреляция между этими двумя способами оценки концентрации фотосенсибилизатора.

При этом видеофлуоресцентная диагностика позволяет получить еще и флуоресцентное изображение опухолевого поражения, что подтверждено морфологически у 94% больных. В свою очередь, определение индекса флуоресценции, свидетельствующего о накоплении фотосенсибилизатора, в зоне интереса продемонстрировано у всех 50 больных основной группы.

Предложенная методология внутрипротоковой ФДТ позволила достигнуть реканализации билиарного стеноза у всех пациентов. Результаты лечения оценены по разработанной классификации: 1 тип – восстановление свободного пассажа контрастного препарата дистальнее стеноза или увеличение просвета от 25 до 50% просвета протока – 12 (24%) пациентов; 2 тип – пассаж контрастного препарата при динамической гидродилатации или восстановление менее 25% просвета протока – 28 (56%) случаев; 3 тип – отсутствие пассажа контрастного препарата через стеноз, но реканализация стриктуры за счет возможности проведения инструментов в дистальную неизмененную часть протоков – 10 (20%) больных. В работе оценена медиана выживания больных, которую удалось увеличить в основной группе по сравнению с контрольной, также как и длительность безжелтушного периода. Медианы выживания больных в основной группе 15,0 (13,1–16,8) месяцев по сравнению с группой сравнения 7,0 (5,5–8,5) месяцев. Медианы выживаемости в сравниваемых группах, оцененные с помощью логранк критерия Мантеля-Кокса, статистически значимо отличаются ($p < 0,001$). В основной группе средний срок безжелтушного периода составил $16,3 \pm 1,1$ месяцев, а в группе сравнения - $5,6 \pm 0,3$. Установлено статистически значимое улучшение состояния пациентов по индексу Карновски и по шкале ECOG в результате проведенного лечения, в основной группе у 66% и 64%, а в группе сравнения лишь у 26% и 18%.

В пятой главе представлен анализ основных результатов, которые объективно подтверждают эффективность фототераностики стенозирующего холангиоцеллюлярного рака, с комбинированным применением минимально инвазивных технологий. Автором предложен

лечебно-диагностический алгоритм для больных с механической желтухой, обусловленной опухолевым поражением желчных протоков, который позволит оптимизировать диагностику и лечение, в том числе с использованием инновационных технологий.

В заключении автор коротко, но концентрированно резюмирует основные положения и результаты проведенного исследования, завершая их выводами и практическими рекомендациями. Семь представленных выводов логичны и соответствуют поставленным задачам и полученным результатам диссертационной работы. Практические рекомендации конкретны, изложены в соответствии с проведенным в работе анализом и полученными результатами, имеют важное значение для клиницистов.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Текст автореферата в полной мере отражает основные положения и выводы представленные в диссертации и выносимые на защиту.

Замечания

Видеофлуоресцентный модуль для минимально инвазивной хирургии и эндоскопии УФФ-630/675-01-БИОСПЕК (рис. 2.25), при всём уважении к создателям высокотехнологичного оборудования для регистрации флуоресценции, сложно назвать полностью отечественным, так как гибкие оптические эндоскопы разработаны и изготовлены компанией ALMICRO (Германия), а на самом рисунке они обозначены, как оптический эндоскоп хорошо известной немецкой компании Karl Storz.

Дизайн клинической части диссертационной работы безусловно можно отнести к проспективному двуцентровому сравнительному исследованию, но он не соответствует понятию «рандомизированное» исследование в его общепринятом смысле.

В 4^м выводе диссертационной работы автор указывает на то, что «достаточное увеличение индекса флуоресценции фотосенсибилизатора в

опухолем стенозе желчных протоков достоверно свидетельствовало о злокачественном поражении желчных протоков». В реальной клинической практике опухолевые стенозы, в первую очередь, приходится дифференцировать с доброкачественными стенозами и в дальнейшей работе целесообразно сравнить индекс флуоресценции в опухолевых и в рубцово-воспалительных стенозах желчевыводящих протоков.

В предлагаемом лечебно-диагностическом алгоритме (рис. 5.1) отсутствует блок, где сформулирован диагноз опухолевого поражения желчных протоков. Если же в первом блоке анализируемого алгоритма («Пациент с механической желтухой») по умолчанию подразумевается, что речь идёт о «механической желтухе, обусловленной неректабельным опухолевым поражением желчных протоков», то тогда не совсем понятно как установлен этот диагноз до проведения лабораторно-инструментальных исследований (блок 2) и для чего в четвёртом уровне алгоритма всё-таки присутствует блок «Оценка возможности радикального лечения».

Принципиальных замечаний к диссертационной работе Ширяева А.А., нет. Высказанные замечания несут рекомендательный характер и могут быть использованы для дальнейшей работы по теме исследования.

Заключение

Диссертационная работа Артема Анатольевича Ширяева на тему «Методология фототераностики стенозирующего холангиоцеллюлярного рака» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по своей актуальности, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов является самостоятельной и законченной научно-квалификационной работой, в которой осуществлено решение крупной научной проблемы диагностики и лечения стенозирующего нерезектабельного холангиоцеллюлярного рака, имеющей важное народнохозяйственное значение, что соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном

автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Артем Анатольевич Ширяев заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.6. Онкология, Лучевая терапия.

Главный научный сотрудник
Научно-исследовательской лаборатории
хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии НИИ клинической хирургии
ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н. по специальности Хирургия, профессор
Согласен на сбор, обработку, хранение и передачу моих персональных данных



Евгений Дмитриевич Фёдоров

« 14 » января 2023 г.

Подпись Фёдорова Евгения Дмитриевича заверяю Ученый секретарь
ученого совета Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования "Российский
национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.
Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации
к.м.н., доцент



Демина Ольга Михайловна

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава
России
117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1
+7 (495) 434-0329 rsmu@rsmu.ru