

Ван Тин

**ОПТИМИЗАЦИЯ
ИЗОЛИРОВАННОЙ ХИМИОПЕРФУЗИИ ЛЁГКОГО МЕЛФАЛАНОМ
НА ОСНОВЕ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ**

14.01.12 – онкология

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург,

2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук **Левченко Евгений Владимирович**

доктор медицинских наук **Мищенко Андрей Владимирович**

Официальные оппоненты:

Пикин Олег Валентинович – доктор медицинских наук профессор, МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, заведующий торакальным хирургическим отделением

Амосов Виктор Иванович - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой рентгенологии и радиологии

Ведущее научное учреждение:

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Защита диссертации состоится «__» _____ 2019г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.052.01 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская, д. 68)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по адресу: 197758, Санкт-Петербург, Песочный-2, ул. Ленинградская, д. 68, на сайте института (<https://www.niioncologii.ru>)

Автореферат разослан «__» _____ 2019г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Филатова Лариса Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Лечение злокачественных опухолей в стадии метастазирования является одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии. При гематогенной диссеминации большинства опухолей лёгкие являются особенно часто поражаемым органом (Чиссов В.И. и соавт., 2009). У ряда больных на определенном, иногда достаточно продолжительном этапе развития опухолевого процесса легочные метастазы могут являться единственным клиническим проявлением заболевания.

До настоящего времени хирургическое вмешательство рассматривалось как наиболее эффективный метод оказания помощи пациентам с изолированным метастатическим поражением легких при многих типах злокачественных опухолей. Однако примерно у трети больных после метастазэктомии возникают местные рецидивы, обусловленные остаточными микрометастазами (Van Schil P.E., et al., 1998). В таких случаях приходится выполнять повторные оперативные вмешательства, которые характеризуются повышенной травматичностью и частыми послеоперационными осложнениями.

На сегодняшний день более перспективным представляется комбинированное лечение, состоящее из хирургического компонента (метастазэктомия) в сочетании с изолированной перфузией легкого цитостатиками, направленной на элиминирование микрометастазов.

Согласно литературным данным, изолированная химиоперфузия легкого (ИХПЛ) является эффективной, воспроизводимой и относительно безопасной процедурой, способной улучшить качество и увеличить продолжительность жизни пациентов (Тимофеева Е.С., 2011; Den Hengst W.A. et al., 2012, 2015; Hendriks J.M. et al., 2004). Особое внимание авторы исследований по ИХПЛ уделяют изучению возможностей применения

различных противоопухолевых препаратов и поиску их максимально переносимых доз. Так, максимально переносимая доза мелфалана для проведения перфузии лёгкого составляет 60 мг при температуре перфузионного раствора 37⁰С (Hendriks J.M. et al., 2004). По мнению Тимофеевой Е.С. (2011), оптимальной для нормотермической ИХПЛ является фиксированная доза, равная 50 мг мелфалана, которая может быть редуцирована с учетом ранее выполненных операций на лёгком. Другие авторы предлагают применять единую дозу, равную 45мг мелфалана, независимо от антропометрических характеристик пациента (Den Hengst W.A. et al., 2015).

Правильная дозировка химиопрепарата является основой эффективности лечения, обеспечивая максимальный противоопухолевый эффект и приемлемую локальную и системную токсичность. Существующие методы расчета дозы мелфалана основываются только на антропометрических характеристиках пациента и не учитывают индивидуальные физические параметры перфузируемого лёгкого (масса, объем), а также их сокращение вследствие ранее выполненных операций.

Указанные обстоятельства свидетельствуют о необходимости разработки новых методов определения индивидуальной дозировки цитостатиков для ИХПЛ с учётом объёма лёгкого и его сосудистого русла, что могло бы повысить эффективность и безопасность ИХПЛ.

Цель работы

Улучшение результатов комбинированного лечения больных с легочными метастазами, включающего метастазэктомию с изолированной химиоперфузией легких мелфаланом, путем индивидуализации дозы цитостатика по данным КТ- денситометрии.

Задачи исследования

1. Изучить особенности КТ-денситометрии легких и связь показателей рентгеновской плотности с физическим объемом легкого.
2. Разработать способ индивидуального дозирования мелфалана для изолированной нормотермической химиоперфузии легкого по КТ-денситометрии легких
3. Оценить переносимость и токсичность методики изолированной химиоперфузии легкого с дозированием мелфалана по предлагаемому методу.
4. Изучить частоту и тяжесть послеоперационных осложнений при использовании ИХПЛ с разработанной индивидуальной дозировкой в сравнении с применением стандартной фиксированной дозы мелфалана.
5. Сравнить эффективность предлагаемой и традиционной методик ИХПЛ мелфаланом по критериям общей и безрецидивной выживаемости.

Научная новизна

1. Впервые для изолированной химиоперфузии легкого разработана методика определения дозы мелфалана в зависимости от объема легкого по данным КТ (Патент № 2654417 от 17.05.2018 г.)
2. Изучены некоторые недокументированные особенности измерения плотности рентгеновского изображения при КТ-денситометрии.
3. Разработана методика расчета дозы мелфалана для изолированной химиоперфузии легкого на основании рентгеновской плотности перфузируемого легкого по данным КТ с внутривенным болюсным контрастированием.

4. Получена оценка частоты развития постперфузионного отека легкого и системных осложнений ИХПЛ при индивидуальном дозировании мелфалана по КТ-денситометрии.
5. Изучена эффективность метастазэктомии с ИХПЛ при индивидуальном дозировании мелфалана по КТ-денситометрии.

Практическая значимость

Результаты исследования направлены на повышение эффективности комбинированного лечения изолированных легочных метастазов за счет сокращения числа клинически значимых форм постперфузионного отека легких при сохранении высокой терапевтической эффективности ИХПЛ.

Разработанный метод дозирования цитостатика может быть использован при проведении ИХПЛ в специализированных стационарах.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Применяемый способ индивидуального расчета дозы мелфалана по данным КТ-денситометрии является воспроизводимым и безопасным.
2. Индивидуальное дозирование мелфалана для ИХПЛ практически не изменяет среднюю применяемую дозу цитостатика ($50,4 \pm 5,7$ мг против фиксированной дозы 50,0 мг).
3. Индивидуальное дозирование мелфалана по КТ денситометрии достоверно понижает частоту клинически значимого постперфузионного отека легкого.
4. Индивидуальное дозирование мелфалана не изменяет эффективности ИХПЛ по критериям общей и безрецидивной выживаемости.

Апробация работы

Доклады по материалам диссертации были представлены на конференциях научного отделения торакальной онкологии ФГБУ «НМИЦ

онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, на 30st EACTS Annual Meeting in Amsterdam, Isolated Lung Perfusion Working Group, на IV международном конгрессе «Актуальные направления современной кардиоторакальной хирургии», СПб 2016, IV Европейская школа торакальной хирургии, Краснодар 2017, на 26th Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery, Moscow 2018, IV Петербургском международном онкологическом форуме «Белые Ночи – 2018».

По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них 4 в журналах, рекомендуемых ВАК.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты настоящего исследования используются при лечении больных с изолированным метастатическим поражением лёгких в клинике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Личное участие автора

Автором самостоятельно выполнен анализ российской и зарубежной литературы, сбор данных, статистическая обработка и анализ полученных результатов. Автор принимал участие в планировании и анализе результатов экспериментальной части исследования, обработке результатов КТ, расчете доз и проведении изолированных химиоперфузий легкого.

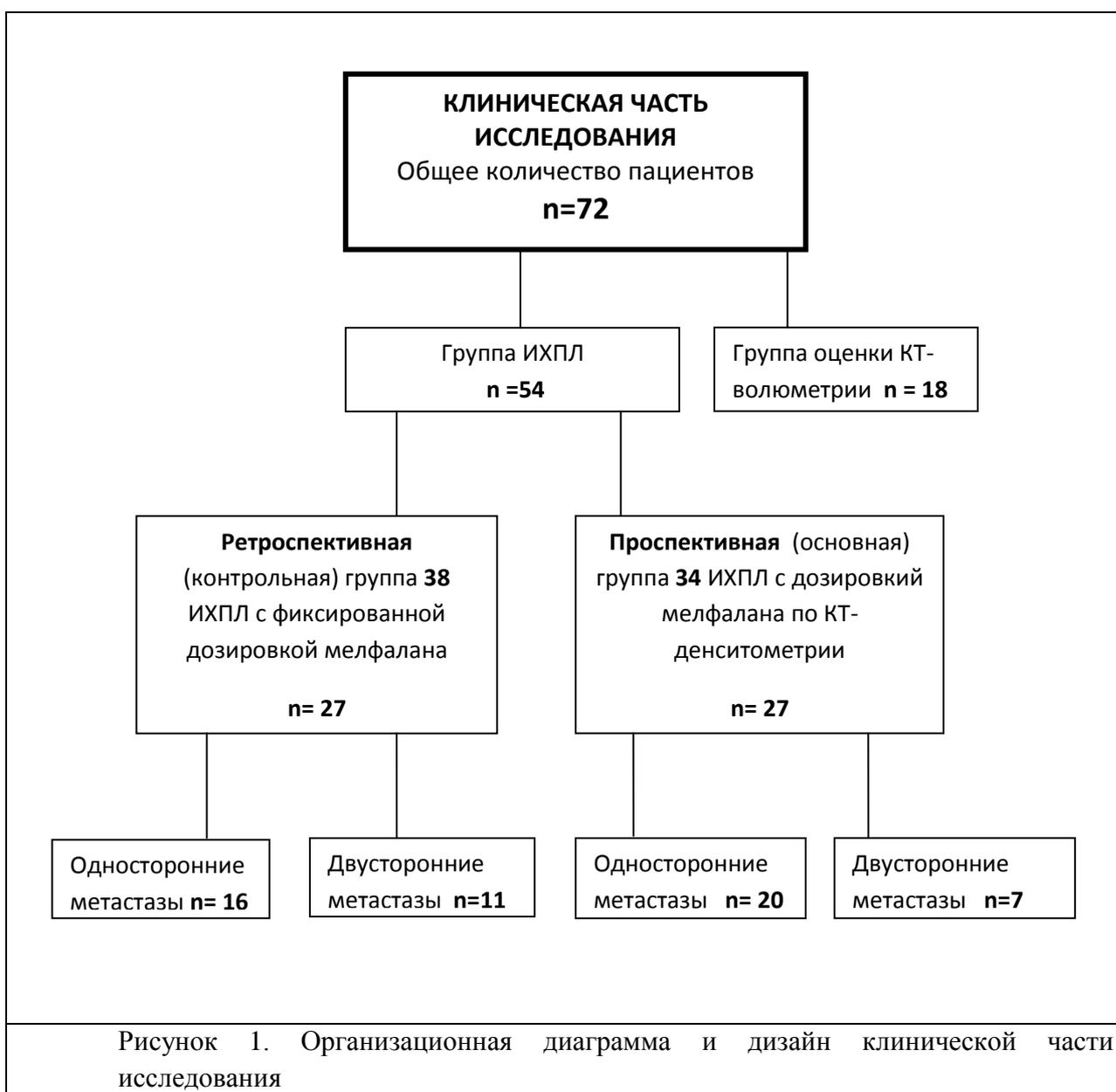
Структура и объём диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материал и методы, 2 главы, содержащих результаты исследования), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа содержит 37 рисунков и 11 таблиц. Список используемой литературы включает 123 источника (22 русскоязычных и 101 англоязычный). Текст диссертации изложен на 99 страницах.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследование включало небольшую экспериментальную часть с использованием рентгеноконтрастных фантомов для уточнения некоторых недокументированных аспектов КТ-денситометрии, важных для разработки методики индивидуального дозирования цитостатика. Клиническая часть исследования (рис.1) представляет две последовательных серии клинических наблюдений (когортное исследование).



Клиническая часть работы основана на результатах обследования и лечения 72 больных с изолированными легочными метастазами, находившихся на лечении в хирургическом торакальном отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н.Петрова» Минздрава России с 2013 по 2018 годы.

Ретроспективная (контрольная) группа включала 27 пациентов с односторонним (16 больных) и двусторонним (11 больных) изолированным метастатическим поражением легких, которым с января 2013 по декабрь 2015 года выполнено 38 метастазэктомий с ИХПЛ мелфаланом в фиксированной дозировке 50мг. Критериями включения в ретроспективную (контрольную) группу пациентов были:

- 1) выполнение оперативного вмешательства в объеме торакотомии, метастазэктомии из легкого с последующей изолированной нормотермической химиоперфузией мелфаланом в дозе 50мг;
- 2) прослеженность больного более 12 месяцев.

Проспективная (основная) группа представлена 27 пациентами, перенесшими в период с января 2016 года по январь 2018 года 34 метастазэктомии с нормотермической ИХПЛ мелфаланом в индивидуальных дозировках, рассчитанных по результатам КТ-денситометрии легких. Критериями включения пациентов в проспективную группу были:

- 1) морфологически верифицированный диагноз метастатического поражения легких;
- 2) излеченность первичной злокачественной опухоли или ее рецидива;
- 3) локализация метастазов только в легких;
- 4) возможность полного хирургического удаления метастатических очагов из легочной ткани (по данным КТ грудной клетки);
- 5) неэффективность проведенной системной противоопухолевой терапии;
- 6) общее удовлетворительное состояние больного (активность по шкалам Карновского 80-100%, ВОЗ-ЕСОГ 0-1);
- 7) достаточные кардиопульмональные резервы организма пациента (данные ЭКГ в пределах нормы, $ОФВ_1 > 75\%$);

- 8) удовлетворительные функции печени (АЛТ $\leq 2,5 \times \text{ULN}$, АСТ $\leq 2,5 \times \text{ULN}$), почек (креатинин $< 1,5 \times \text{ULN}$), красного костного мозга (гранулоциты $> 2 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $> 150 \times 10^9/\text{л}$).

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Характеристика	Основная группа (n=27)	Контрольная группа (n=27)
<i>Пол:</i>		
Мужчины	14 (52%)	12 (44%)
Женщины	13 (48%)	15 (56%)
Средний возраст (лет):	41,6 \pm 12,4	38,2 \pm 15,6
<i>Локализация метастазов:</i>		
Односторонние	20 (74%)	16 (59%)
Двухсторонние	7 (26%)	11 (41%)
<i>Количество метастазов:</i>		
Солидарный	3 (11%)	2 (7%)
Единичные	6 (22%)	9 (33%)
Множественные	18 (67%)	16 (59%)
<i>Размер метастазов:</i>		
до 2 см	17 (63%)	16 (59%)
более 2 см	10 (37%)	11 (41%)
Вторичное лимфогенное метастазирование (по данным КТ органов грудной клетки)	-	1 (4%)

Патогистологические варианты первичной опухоли у пациентов, включенных в исследование, отражены в таблице 2. Как видно из таблицы, в обеих группах преобладали больные с легочными метастазами остеогенной саркомы (по 22%). Саркомы различного гистологического типа наблюдались у 18 (67%) пациентов основной группы и у 20 (74%) больных контрольной группы.

Таблица 2.

Патогистологические варианты первичной опухоли

Гистологическое строение	Основная группа (n=27)	Контрольная группа (n=27)
Лейомиосаркома	2	3
Синовиальная саркома	2	5
Липосаркома	1	1
Рабдомиосаркома	1	-
Нейрогенная саркома	1	-
Саркома Юинга	2	2
Фибросаркома	1	2
Остеосаркома	6	6
Хондросаркома	1	-
Саркома вульвы	1	1
Саркомы всего:	18 (66%)	20 (74%)
Рак толстой и прямой кишки	2	1
Рак молочной железы	3	1
Рак слюнной железы	1	-
Рак почки	1	2
Карциномы всего:	7 (26%)	4 (15%)
Меланома	2	3

Компьютерная томография (КТ) органов груди с внутривенным контрастированием выполнялась всем 54 пациентам обеих групп.

КТ груди проводили в положении супинации с задержкой дыхания на максимальном вдохе. Протокол сканирования представлен в табл. 3.

Таблица 3.

Протокол сканирования КТ груди для оценки васкуляризации паренхимы лёгких

Этапы сканирования	Параметр	Значение
1. Топограмма	kV	120
	mA	50
	Длина	700 мм
2. Нативная фаза	kV	120
	mAs/slice	200
	Толщина	3,0 мм
	Шаг реконструкции	1,5 мм
	Время ротации трубки	0,75 с
	Окна W/L	W: 1500, L: -600
	Окна W/L	W: 350, L: 40
Фильтр	Standard «B»	
3. Венозная фаза	kV	120

	mAs/slice	200
	Толщина	3,0 мм
	Шаг реконструкции	1,5 мм
	Время ротации трубки	0,75 с
	Окна W/L	W: 1500, L: -600
	Окна W/L	W: 350, L: 40
	Отсрочка сканирования	60 с
	Фильтр	Standard «B»

Количество вводимого контрастного препарата было ограничено объёмом 120 мл и составляло 1,5 мл на кг массы тела пациента. Скорость введения контрастного препарата составляла 4,0 мл/с.

Используя полученные КТ-изображения, при помощи программного пакета «Philips IntelliSpace Portal» выполнялась сегментация тканей с центральным значением плотности -750 НУ и шириной плотности +1000 НУ. С помощью инструмента «Исключение линии произвольной формы» проводилось выделение паренхимы лёгкого путём исключения воздухосодержащих пространств, не являющихся частью лёгкого. В результате были получены объёмные реконструкции лёгкого, содержащие информацию о средней плотности паренхимы.

Расчет дозы мелфалана для ИХПЛ на основе КТ-денситометрии легкого. Для ИХПЛ использовали противоопухолевый препарат мелфалан («Алкеран», GlaxoSmithKline S.p.A., Италия). В контрольной группе (27 больных), доза мелфалана составляла 50 мг на одно легкое вне зависимости от конституциональных особенностей пациента. В основной группе дозу мелфалана для ИХПЛ рассчитывали на основании данных КТ-денситометрии легких по формуле:

$$M = 0,019 \cdot (0,943D_o - D_a) / 0,0093 \quad (1)$$

где M – индивидуальная доза мелфалана, мг

D_a – плотность легкого в артериальную фазу контрастирования, НУ

D_o – нативная плотность легкого, НУ

Методика выполнения метастазэктомии с ИХПЛ. После торакотомии выполнялась ревизия легкого и плевральной полости. Далее производили

заднюю медиастинотомию, выделение и пережатие на время перфузии доступных бронхиальных сосудов и нижней легочной связки. После выполнения передней медиастинотомии и продольной перикардотомии производили выделение легочной артерии и устьев обеих легочных вен. Внутривенно вводили гепарин из расчета 100 ЕД/кг массы тела больного. Выполнялось пережатие легочных сосудов при помощи сосудистых зажимов и установка канюль в просвет сосудов. Использовали педиатрические артериальные перфузионные канюли: прямая 6 FR для артерии и прямая или изогнутая 8 FR для вены. Осуществляли изолированную перфузию легкого раствором мелфалана в течение 30 минут при температуре перфузата 37⁰С. Температуру перфузионного раствора контролировали при помощи электронных термометров (Citizen, Япония), установленных в специальные порты в поливинилхлоридных магистралях на уровне входа и выхода из оксигенатора.

В качестве перфузионной среды использовали физиологический раствор NaCl в объеме 1000 мл. Для осуществления перфузии применяли следующее оборудование: мембранный оксигенатор (*Avant Phisio D-903*, Dideco, Италия), центрифужный насос «*Rotaflow*», MAQUET Cardiopulmonary AG, Германия), теплообменник (*Normo-/hypothermie*, Stockert Instrumente, Германия), педиатрические канюли (6 FR, 8 FR, MAQUET Cardiopulmonary AG, Германия), поливинилхлоридные магистрали диаметром ¼ дюйма (Dideco, Италия).

В оксигенатор подавали кислород FiO₂ 100% с объемной скоростью 180-220 мл/мин. Кроме того, проводили высокочастотную вентиляцию перфузируемого легкого увлажненной кислородной смесью FiO₂ 40%, PEEP +5 см H₂O с частотой от 50 до 100 вдохов в минуту (аппарат для высокочастотной вентиляции Chirana, Словакия). Объемную скорость перфузии поддерживали в диапазоне 180 – 220 мл/мин, обеспечивающем давление в легочной артерии не выше 30 мм рт. ст. Давление контролировали манометром, подключенным к артериальной магистрали перед канюлей.

Перфузию завершали «отмыванием» перфузируемого легкого от цитостатика 2,0 л 0,9 % физиологического раствора, герметизацией мест канюлирования сосудов, включением легкого в кровообращение и введением протамина сульфата из расчета 1,5 мг на каждые 100 ЕД гепарина.

При значительных размерах метастазов, локализации очагов в прикорневой зоне и при выявлении поражения лимфатического аппарата корня легкого выполняли анатомические резекции легкого – сегментэктомии, лобэктомии. При подозрении на вовлечение лимфатического аппарата корня легкого и средостения выполнялась лимфатическая диссекция.

Токсическое действие химиопрепаратов оценивали по шкале токсичности (common Toxicity Criteria National Clinical Institute Center).

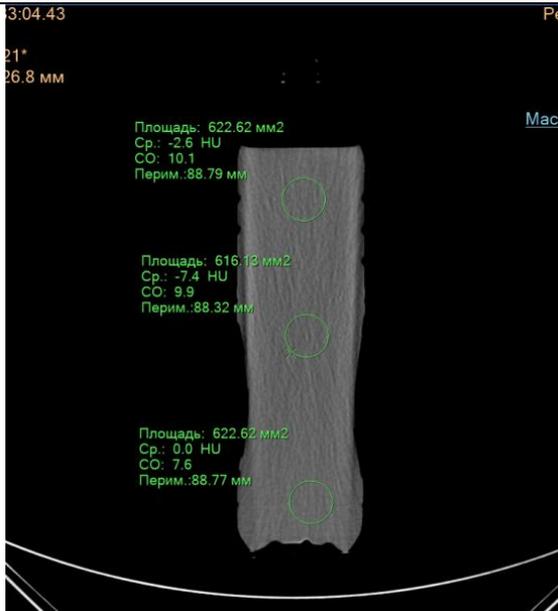
В послеоперационном периоде проводилось лечение, включающее кратковременное профилактическое введение антибиотиков, антикоагулянтов, коррекцию водно-электролитных нарушений, терапию, направленную на предотвращение развития отека легкого.

Статистическую обработку данных выполняли в пакете Statistica v.7. Проверку статистических гипотез осуществляли с использованием непараметрических критериев Фишера, χ -квадрат Пирсона. Граничным уровнем значимости считали $p=0,05$. Анализ и построение кривых выживаемости проводили методом Каплан-Мейера. Общую (наблюдаемую) выживаемость рассчитывали из реальных данных о продолжительности жизни каждого больного на момент завершения исследования. Локальную безрецидивную выживаемость определяли по срокам возникновения рецидива в легком. Статистическую значимость различий кривых выживаемости оценивали с помощью log-rank test, граничным уровнем значимости считали $p=0,05$.

Результаты исследований

Результаты экспериментального изучения КТ-денситометрии. В качестве фантомов для КТ-сканирования использовали 4 пластиковых флакона емкостью 0,5; 1,0; 1,5 и 2,0л с питьевой водой, а также 5 флаконов емкостью 0,25л с растворами йопромаида в концентрации 0; 5,2; 7,6; 10 и 20 мл/л. Для каждого фантома выполняли серию КТ-сканов с толщиной среза 1,5мм с последующим измерением рентгеновской плотности в центральной зоне, наиболее близкой к центру ротации КТ-системы, и двух зонах, расположенных к периферии от центра ротации.

КТ-сканы водных фантомов представлены на рис. 2-3. Центр ротации системы отмечен знаком х. Хорошо заметны различия измеряемой рентгеновской плотности в центральной зоне, наиболее близкой к центру ротации КТ-системы, и зонах, расположенных к периферии.

 <p>Площадь: 608.84 мм² Ср.: -4.8 HU СО: 6.7 Перим.:87.85 мм</p> <p>Площадь: 607.22 мм² Ср.: -14.1 HU СО: 8.9 Перим.:87.48 мм</p> <p>Площадь: 608.84 мм² Ср.: -9.6 HU СО: 8.1 Перим.:87.85 мм</p>	 <p>3:04.43 21° 26.8 мм</p> <p>Площадь: 622.62 мм² Ср.: -2.6 HU СО: 10.1 Перим.:88.79 мм</p> <p>Площадь: 616.13 мм² Ср.: -7.4 HU СО: 9.9 Перим.:88.32 мм</p> <p>Площадь: 622.62 мм² Ср.: 0.0 HU СО: 7.6 Перим.:88.77 мм</p>
<p>Рисунок 2. КТ-скан фантома с водой (0,5л). В центральной зоне (х - центр ротации системы) плотность составляет -9,6НУ, в средней периферической зоне -14,1НУ, в верхней периферической зоне -4,8НУ.</p>	<p>Рисунок 3. КТ-скан фантома с водой (1,5л). В центральной зоне (х - центр ротации системы) плотность составляет -7,4НУ, в верхней периферической зоне -2,6НУ, в нижней периферической зоне 0,0НУ.</p>

Как следует из таблицы 4, рентгеновская плотность изображения вблизи центра ротации системы нарастает с увеличением объема флакона (рис.2, 3).

Аналогичный феномен наблюдается в верхней периферийной зоне. В нижней периферийной зоне, которая обычно и является зоной интереса при КТ, в объемах 1,5 и 2,0л рентгеновская плотность приближается к референсной величине (0НУ).

Таблица 4.

Результаты измерений КТ- плотности воды в зависимости от объема фантома и расположения зоны замера по отношению к центру ротации КТ-системы

Объем фантома, л	Рентгеновская плотность, НУ [M±SD]			
	Центральная зона	Средняя периферийная зона	Верхняя периферийная зона	Нижняя периферийная зона
0,5	-7,22±4,11	-10,52±6,12	-6,43±1,34	-
1,0	-8,54±1,41	-11,96±1,64	-7,14±1,20	-
1,5	-4,28±2,99	-	-1,34±1,43	-0,68±1,59
2,0	-2,62±4,65	-	-0,96±0,72	-0,96±0,72

С целью изучения влияния диагностических концентраций контраста на рентгеновскую плотность нами выполнено раздельное и совместное КТ-сканирование 5 фантомов, содержащих возрастающие концентрации йопромида. Для каждого разведения выполнено от 5 до 10 измерений на последовательных сканах.

Таблица 5.

Сопоставление рентгеновской плотности фантомов, измеренной при раздельном и совместном КТ-сканировании

Вид исследования	Параметр	Концентрация йопромида, мл/л				
		0	5,2	7,6	10	20
Раздельное КТ-сканирование	Среднее, НУ	10,05	48,14	56,52	83,04	141,48
	Ст.отклонение	2,08	1,67	4,65	0,70	1,01
Совместное КТ-сканирование	Среднее, НУ	15,68	49,1	56,71	73,15	129,84
	Ст.отклонение	0,91	0,78	3,29	2,06	3,03
	Разница средних значений	-5,63	-0,96	-0,19	+9,89	+11,64

Сопоставление результатов раздельного и совместного КТ-сканирования фантомов приведено в табл. 5, из которой следует, что

рентгеновская плотность КТ-изображений фантомов с малыми концентрациями йодпромида (<10 мл/л) при совместном сканировании оказывается завышенной по сравнению с отдельным сканированием: при отсутствии контраста - на 5,6HU, при концентрации контраста 5,2 мл/л - на 0,96HU. При более высоких концентрациях контраста плотность растворов оказывается заниженной на 9,9HU при 10мл/л и на 11,6HU при 20мл/л.

КТ-денситометрия как метод измерения легочного объема

Изучены результаты КТ-денситометрии легких в сопоставлении с данными КТ-волюметрии у 18 пациентов (30 измерений левого и правого легких). Измеряли физический объем легкого по результатам 3-D реконструкции с КТ-волюметрией, нативную плотность легкого, плотность легкого в артериальную и венозную фазы стандартного болюсного контрастирования йодпamidом. Кроме того, были рассчитаны индексы нативной и артериальной плотности легкого, представляющие собой отношение плотности в HU к объему легкого по КТ, без контраста и в артериальную фазу болюсного контрастирования. Средние значения представлены в таблице 6.

Таблица 6.

Средние значения показателей КТ-денситометрии и КТ-волюметрии легких (n=30)

	КТ-объем легкого V, [мл]	Нативная плотность легкого Do, [HU]	Артериальная плотность легкого, Da [HU]	Венозная плотность легкого, Dv [HU]	Индекс нативной плотности Do/V, [HU/мл]	Индекс артериальной плотности Da/V, [HU/мл]
Среднее	2659,83	-834,93	-811,87	-817,87	-0,3256	-0,3163
Ст. отклонение	513,52	17,88	20,53	20,94	0,064	0,061

На рис. 4 и 5 представлены графики зависимости нативной и артериальной плотности легкого от его физического объема. Наблюдается умеренная отрицательная корреляция между физическим объемом легкого, измеренным по КТ-волюметрии, и данными КТ-денситометрии при различных концентрациях введенного контраста и без него (нативная

плотность), когда в качестве контрастного вещества выступает железо, содержащееся в крови.

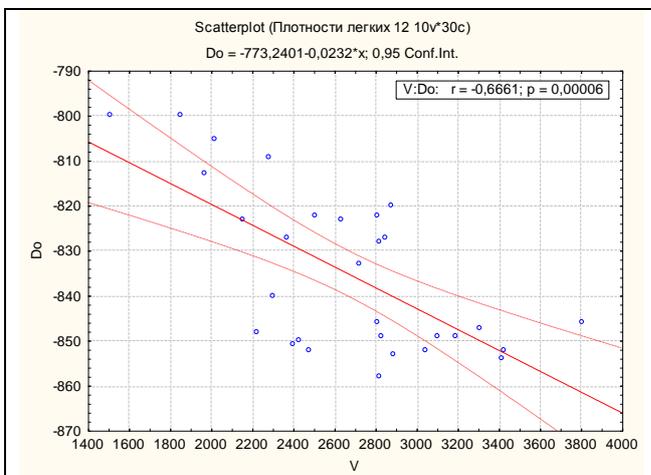


Рисунок 4. Зависимость нативной плотности легкого от его физического объема.

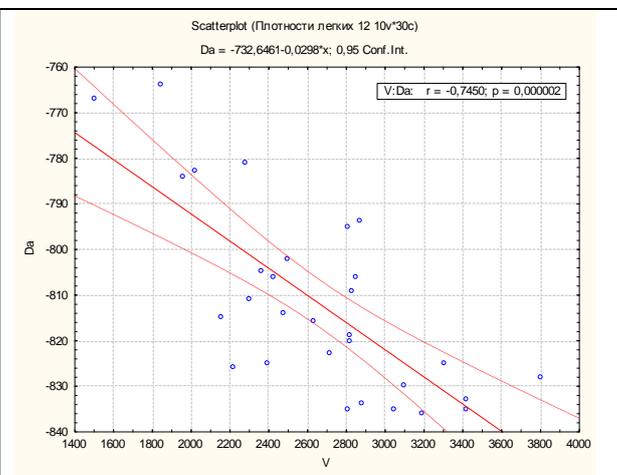


Рисунок 5. Зависимость артериальной плотности легкого от его физического объема.

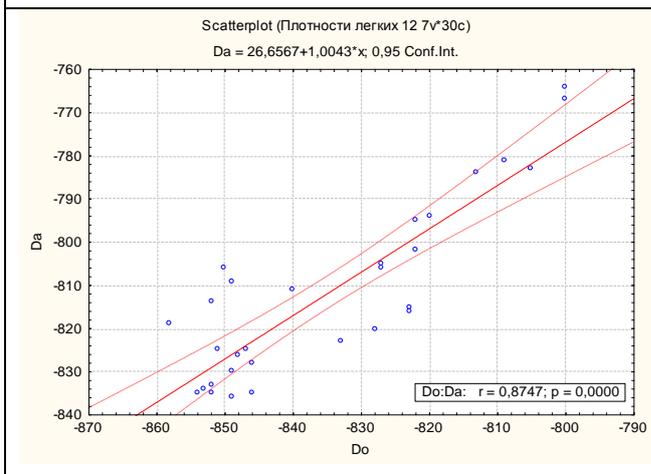


Рисунок 6. Зависимость артериальной плотности легкого от его нативной плотности.

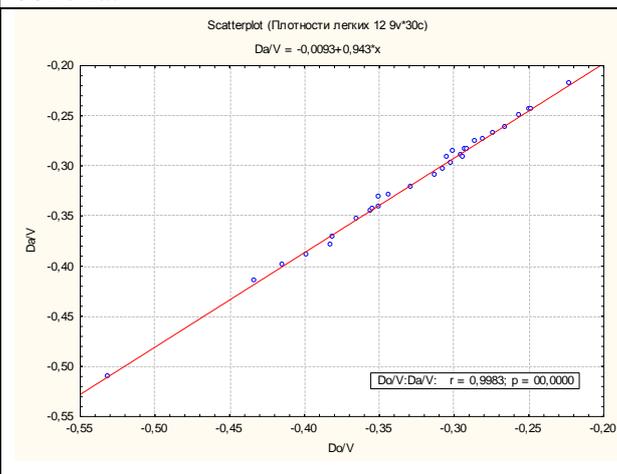


Рисунок 7. Зависимость индекса артериальной плотности от индекса нативной плотности легкого.

Введение йопромида повышает исходную (нативную) плотность пропорционально концентрации контраста в сосудистой системе легкого. Зависимость плотности легкого в артериальную фазу контрастирования от исходной (нативной) плотности представлена на рис. 6, где можно наблюдать сильную положительную корреляцию ($r = +0,875$), несмотря на

значительное количество наблюдений, выходящих за пределы доверительного интервала.

Для компенсации разброса данных, связанного с аппаратными особенностями КТ-денситометрии (прежде всего зависимость результатов измерения плотности от объема и расположения зоны измерения), мы использовали такой параметр как индекс плотности (отношение рентгеновской плотности к объему легкого). График зависимости индекса артериальной плотности (Da/V) от индекса нативной плотности (Do/V) представлен на рис. 7. Можно видеть, что все точки наблюдений легли в зону доверительного интервала с минимальным разбросом и очень высоким уровнем корреляции ($r = +0,998$; $p=0,0000$) и оказались связаны уравнением линейной регрессии:

$$Da/V = -0,0093 + 0,943Do/V \quad (2)$$

где Da – артериальная плотность легкого, HU

Do – нативная плотность легкого, HU

V – объем легкого, мл

Полученное уравнение позволяет связать объем легкого с данными КТ-денситометрии:

$$V = (0,943Do - Da) / 0,0093 \quad (3)$$

Расчет индивидуальной дозы мелфалана

Для разработки методики расчета индивидуальной дозы мелфалана, основанной на плотности оперируемого лёгкого, нами ретроспективно изучена контрольная группа из 27 пациентов, перенесших метастазэктомию с нормотермической ИХПЛ мелфаланом в фиксированной дозе 50мг (38 процедур). При двусторонних перфузиях (11 наблюдений) в случае развития постперфузионного отека легкого дозу цитостатика для контрлатеральной ИХПЛ обычно снижали. Применяемые дозы были приведены к перфузируемому объему легкого по данным КТ-волюметрии (удельная доза препарата на 1 мл легочного объема). Изучена частота развития клинически значимого, т.е. сопровождающегося дыхательной недостаточностью

постперфузионного отека в зависимости от удельной дозы. Результаты представлены на ранжированном графике на рис.13.

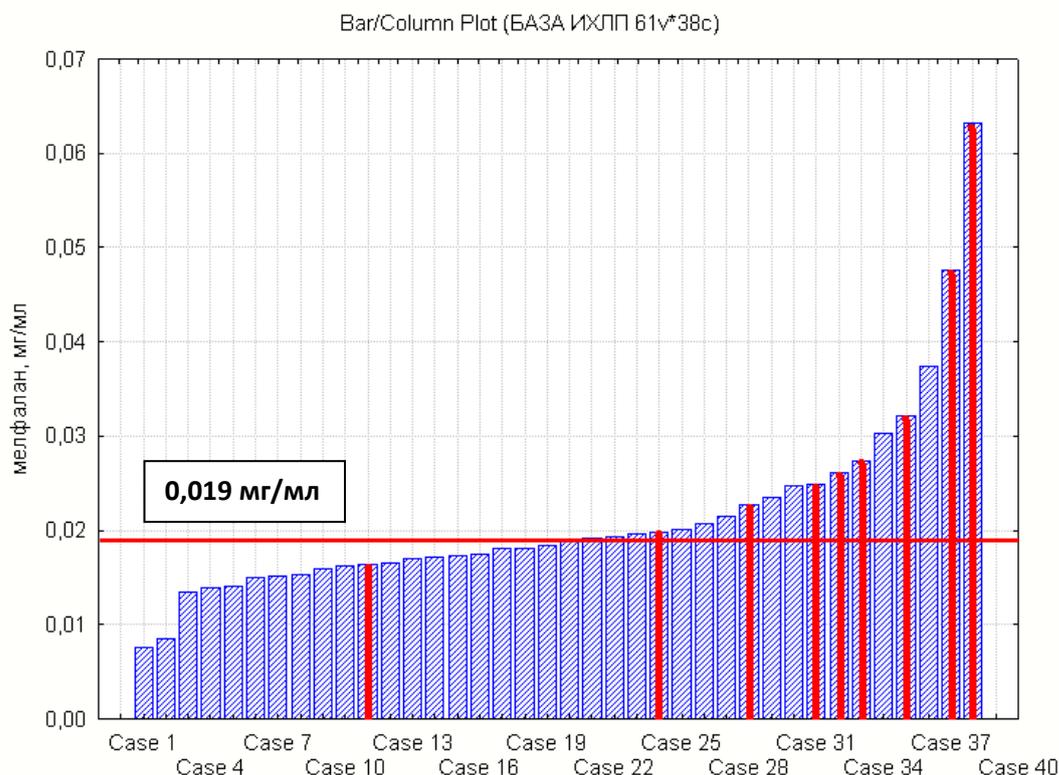


Рисунок 8. Зависимость развития клинически значимого постперфузионного отека легкого от удельной дозы мелфалана (мг на мл объема легкого) в контрольной группе (38 ИХПЛ). Красным цветом отмечены случаи клинически значимого отека.

Как видно на рис.8, при удельной дозе мелфалана, равной или менее 0,019 мг/мл клинически значимый постперфузионный отек легкого был отмечен в 1 случае из 23, тогда как при удельной дозе, превышающей 0,019 мг/мл, отек легких отмечался в 8 наблюдениях из 15 ($P_{\text{ТМФ}}=0,00091$).

Таким образом, безопасная индивидуальная доза мелфалана для нормотермической ИХПЛ может быть рассчитана на основании данных КТ-денситометрии (формула 3) перфузируемого легкого:

$$M = 0,019 * V_p = 0,019 * (0,943 D_o - D_a) / 0,0093 \quad (4)$$

где M – индивидуальная доза мелфалана, мг

V – объем перфузируемого легкого по КТ-денситометрии, мл;

D_a – плотность легкого в артериальную фазу контрастирования, HU

D_o – нативная плотность легкого, HU

Результаты применения методики индивидуального дозирования

В контрольной группе при выполнении нормотермической изолированной химиоперфузии легкого мелфалан применяли в фиксированной дозе 50мг. В трех случаях клинически значимого постперфузионного отека легкого, дозу мелфалана для контрлатеральной процедуры снижали до 30мг. Средняя дозировка мелфалана в основной группе ($50,4 \pm 5,7$ мг) близко соответствовала рекомендованной Hendriks и соавт.

Системная токсичность мелфалана в основной и контрольной группах

Несмотря на меры изоляции перфузируемого легкого от системы кровообращения и отмывание органа от химиопрепарата по окончании процедуры, некоторое количество мелфалана (2-4%) все же поступает в системный кровоток, вызывая токсические реакции в виде тошноты и рвоты. Частота возникновения этих реакций представлена в таблице 7.

Таблица 7.

Тошнота и рвота после ИХПЛ в основной и контрольной группах

Осложнение	Степень токсичности (по Common Toxicity Criteria)	Основная группа (34 ИХПЛ)	Контрольная группа (38 ИХПЛ)	Ртмф
Тошнота	I	3	1	0,221
	II	1	1	0,505
	III	0	2	0,275
	всего	4	4	0,286
Рвота	I	1	0	0,472
	II	0	2	0,275
	всего	1	2	0,401

Как видно из табл.7, различий в частоте тошноты и рвоты при различных способах дозирования мелфалана не отмечалось.

К осложнениям послеоперационного периода, напрямую не связанным с цитостатиком, были отнесены анемия, мерцательная аритмия и пневмония (табл. 8).

Таблица 8.

Осложнения, не связанные с применением противоопухолевых препаратов

Осложнение	Степень выраженности	Основная группа (34 ИХПЛ)	Контрольная группа (38 ИХПЛ)	Ртмф
Постгеморрагическая анемия	I	2	2	0,383
	II	2	3	0,338
	III	1	1	0,505
	всего	5	6	0,254
Мерцательная аритмия		1	2	0,401
Мелкоочаговая пневмония		0	1	0,528

Локальная токсичность мелфалана и постперфузионный отек легкого

Характерной особенностью течения послеоперационного периода после проведения ИХПЛ является частое возникновение постперфузионного интерстициального отека легкого. Принципиальное значение в развитии этого осложнения имеет прямое токсическое повреждение эндотелия легочных капилляров азотистым ипритом, каковым и является мелфалан.

Таблица 9.

Частота возникновения постперфузионного интерстициального отека легкого

Осложнение	Степень выраженности	Основная группа (34 ИХПЛ)	Контрольная группа (38 ИХПЛ)	Ртмф
Интерстициальный отек легкого	Без дыхательной недостаточности (ДН) (выявлен рентгенологически)	7	2	0,044
	С явлениями ДН	1	7	0,036
	В т.ч.:			
	ДН легкой степени	1	4	0,179
	ДН средней степени	-	2	0,275
	ДН тяжелой степени	-	1	0,527
	Всего	8	9	0,218

По этой причине точное индивидуальное дозирование цитостатика играет принципиальную роль в удержании интерстициального отека легкого в

клинически допустимых границах, предполагающих отсутствие выраженной дыхательной недостаточности. Как видно из таблицы 9, в основной группе постперфузионный отек легкого выявлялся в 7 случаях лишь рентгенологически и в 1 случае сопровождался явлениями дыхательной недостаточности легкой степени. В контрольной группе отмечено 9 случаев отека легкого, в т.ч. в 7 случаях с явлениями дыхательной недостаточности различной степени тяжести. При этом в двух случаях отек сопровождался развитием дыхательной недостаточности средней степени тяжести и в одном случае – тяжелой дыхательной недостаточностью. Все больные с явлениями постперфузионного отека легкого получали диуретики, глюкокортикоиды, инфузионную терапию, направленную на поддержание нормального кислотно-основного равновесия, лекарственные препараты, повышающие осмотическое давление плазмы, а также симптоматические средства. Летальных исходов, связанных с этим осложнением, ни в основной, ни в контрольной группах не было. Снижение частоты клинически значимого постперфузионного отека легкого в основной группе может свидетельствовать о меньшей локальной токсичности индивидуально рассчитанных доз мелфалана.

Лечебная эффективность ИХПЛ с индивидуальным расчетом дозировок мелфалана

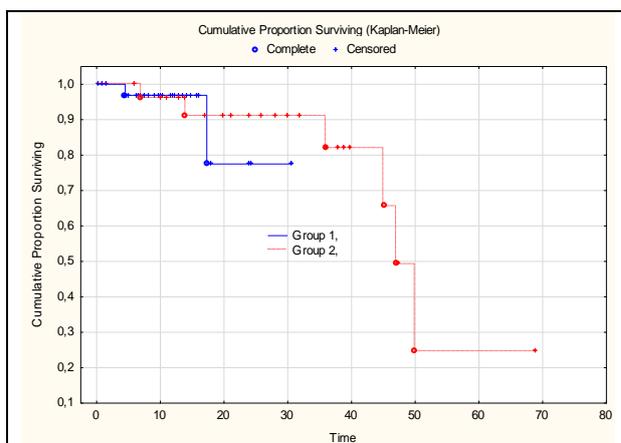


Рисунок 9. Общая выживаемость больных в основной (1) и контрольной (2) группах. Log-rank test: $p=0,749$.

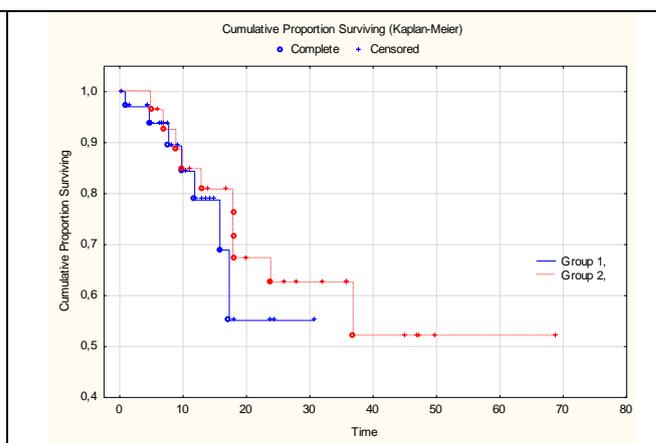


Рисунок 10. Локальная безрецидивная выживаемость больных в основной (1) и контрольной (2) группах. Log-rank test: $p=0,564$.

Критериями лечебной эффективности считали локальную безрецидивную выживаемость и общую выживаемость, представленные на рис. 9 - 10.

Общая одногодичная выживаемость в основной группе составляла $91,7 \pm 3,5\%$, в контрольной - $96,4 \pm 3,7\%$. Двухлетняя выживаемость равнялась, соответственно, $80,4 \pm 8,7\%$ и $91,6 \pm 8,7\%$. Статистически значимых различий кумулятивной выживаемости не найдено (log-rank test $p > 0,5$). Одногодичная безрецидивная выживаемость в основной группе составляла $77,8 \pm 3,5\%$, в контрольной - $80,4 \pm 3,7\%$. Двухлетняя выживаемость, соответственно, $53,7 \pm 8,6\%$ и $66,9 \pm 8,4\%$ (log-rank test $p > 0,5$).

ВЫВОДЫ

1. КТ-денситометрия имеет особенности, связанные с геометрической схемой сканирования и применяемым спектром излучения, влияющие на точность измерения рентгеновской плотности изображения.
2. Разработан способ индивидуального расчета дозы мелфалана для ИХПЛ по результатам КТ-денситометрии легких с контрастированием, согласно которому индивидуальную перфузионную дозу мелфалана вычисляют по формуле:

$$M = 0,019 * (0,943 D_o - D_a) / 0,0093$$

где D_a – артериальная плотность легкого, НУ

D_o – нативная плотность легкого, НУ

M - индивидуальная перфузионная доза мелфалана, мг.

3. Системная токсичность предлагаемой методики изолированной химиоперфузии легкого с индивидуальной дозировкой мелфалана сопоставима с таковой при фиксированном дозировании препарата.
4. Индивидуализация дозировки мелфалана на основе КТ-денситометрии легкого приводит к снижению частоты клинически значимого постперфузионного отека легкого на 15% в сравнении с традиционной методикой ИХПЛ ($p_{\text{тмф}} = 0,036$).

5. Эффективность разработанной методики ИХПЛ по критериям общей и безрецидивной выживаемости сопоставима с традиционной. Общая двухлетняя выживаемость составляла $80,4 \pm 8,7\%$ в основной группе и $91,6 \pm 3,7\%$ в контрольной (log-rank test $p > 0,5$). Двухлетняя безрецидивная выживаемость (в легком) равнялась, $53,6 \pm 8,6\%$ и $66,9 \pm 8,4\%$, соответственно (log-rank test $p > 0,5$).

Практические рекомендации

При выполнении ИХПЛ мелфаланом с целью снижения вероятности развития тяжелых, клинически значимых форм постперфузионного отека легкого рекомендуется рассчитывать индивидуальную дозу препарата по данным КТ-денситометрии с контрастным усилением.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Патент РФ № 2654417 «Способ расчёта дозы противоопухолевого препарата при выполнении нормотермической изолированной химиоперфузии лёгкого с метастазэктомией». Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений 17.05.2018 г. Авторы: Левченко Е.В., Калинин П.С., Сенчик К.Ю., Чжан Вэнь, Ван Тин.
2. Левченко Е.В., Калинин П.С., Сенчик К.Ю., Чжан Вэнь, Ван Тин, Мамонтов О.Ю., Мищенко А.В. Отдаленные результаты применения изолированной химиоперфузии легкого мелфаланом и цисплатином в сочетании с метастазэктомией в лечении резектабельного метастатического поражения легких // Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 2. – С. 265-271.
3. Калинин П.С., Левченко Е.В., Мищенко А.В., Сенчик К.Ю., Чжан Вэнь, Ван Тин Клинико-лучевая характеристика постперфузионного отека легкого как осложнения изолированной химиоперфузии легкого // Лучевая диагностика и терапия. – 2016. – №3. – С. 40-45. DOI:10.22328/2079-5343-2016-3-40-45.

4. Калинин П.С., Левченко Е.В., Мищенко А.В., Сенчик К.Ю., Чжан Вэнь, Ван Тин Обоснование модели расчета индивидуальной дозы цитостатиков с использованием КТ-волюметрии для изолированной химиоперфузии легкого с метастазэктомией // Вопросы онкологии. – 2018. – №3. – С. 319-324.
5. Михнин А.Е., Калинин П.С., Левченко Е.В., Ван Тин. Изучение особенностей КТ-денситометрии в эксперименте с использованием физических фантомов // Медицинская визуализация. – 2019. – №2. – С. 36-43. [https://doi.org/ 10.24835/1607-0763-2019-2-36-43](https://doi.org/10.24835/1607-0763-2019-2-36-43)

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	- аланинаминотрансфераза
АСТ	- аспартатаминотрансфераза
ДН	- дыхательная недостаточность
ИХПЛ	- изолированная химиоперфузия легкого
МРТ	- магнитно-резонансная томография
КТ	- компьютерная томография
ОФВ ₁	- объем форсированного вдоха на 1 секунде
СОЭ	- скорость оседания эритроцитов
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ЭКГ	- электрокардиография
АJCC	- American Joint Committee on Cancer – Американский объединенный комитет по раку
AUC	- Area Under Curve – площадь под кривой концентрация-время
BSA	- Body Surface Area - площадь поверхности тела
ECOG	- Eastern Cooperative Oncology Group
HU	- Hounsfield Unit - единица Хаунсфилда
NCCN	- National Comprehensive Cancer Network - Национальная онкологическая сеть
ULN	- Upper Limit of Normal