

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**доктора медицинских наук, Пикина Олега Валентиновича
на диссертационную работу ВАН ТИН «Оптимизация изолированной
химиоперфузии легкого мелфаланом на основе компьютерной
томографии», представленную к защите на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.12 – онкология и
14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия**

Актуальность темы диссертации

Лечение отдаленных метастазов многие десятилетия было и остается одной из актуальных проблем онкологии. Для многих злокачественных опухолей характерно метастазирование в легкие, которые являются естественным фильтром при гематогенной диссеминации. В клинической практике нередко приходится сталкиваться с так называемыми «изолированными» легочными метастазами, когда легкие являются единственным органом, в котором выявляются метастатические очаги. Несмотря на значительный прогресс технологий лекарственного лечения, в большинстве случаев только хирургическая метастазэктомия существенно улучшает показатели выживаемости таких пациентов. Довольно часто у оперированных больных наблюдается рецидивирование метастатического поражения легких, главным образом в результате неполного удаления при метастазэктомии субклинических очагов, которые не могут быть выявлены ни до операции, ни в ходе неё. Решить проблему остаточных микрометастазов возможно с помощью технологии интраоперационной высокодозной изолированной химиоперфузии легкого, направленной на элиминацию остающихся опухолевых клеток. Технология ИХПЛ существует не одно десятилетие, однако не получила широкого распространения в силу нерешенности некоторых технических проблем, в частности, правильного выбора и дозирования химиопрепарата. Избыточная дозировка цитостатика

приводит к постперфузионному отеку легкого, для лечения которого нередко требуются усилия врачей-реаниматологов. Мелфалан является одним из часто применяемых для ИХПЛ цитостатиков. Его дозировка при этой технологии не имеет никаких научных обоснований, в то время как антропометрические показатели больных значительно варьируют. Актуальность описываемой диссертационной работы заключается в том, что проведенное автором исследование дает научно обоснованный метод индивидуального дозирования мелфалана при ИХПЛ и закрывает тем самым существующий информационный пробел.

Научная новизна исследования

Научная новизна исследования несомненна, поскольку автором получен патент на изобретение (Патент РФ № 2654417 «Способ расчёта дозы противоопухолевого препарата при выполнении нормотермической изолированной химиоперфузии лёгкого с метастазэктомией»).

В диссертации также впервые изучен ряд недокументированных особенностей КТ-денситометрии, которые были учтены при разработке методики расчета дозы мелфалана для ИХПЛ по КТ с внутривенным контрастированием.

В работе впервые дана сравнительная оценка частоты развития постперфузионного отека легкого и системных осложнений ИХПЛ при стандартном и разработанном автором дозировании мелфалана. Также показано, что индивидуальное дозирование мелфалана не приводит к снижению эффективности ИХПЛ.

Достоверность результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций

В диссертационной работе использован клинический материал 72 пациентов. Основная и контрольная группы близки по характеру

метастатического процесса, полу и возрасту больных, равны по объему (по 27 больных). В контрольной группе выполнено 38 ИХПЛ, в основной – 34. Автором получен уникальный и достаточный по объему клинический материал, обработка которого современными статистическими методами позволила обоснованно прийти к выводам, содержащим решение поставленных задач. Практические рекомендации вытекают из содержания и выводов диссертации.

Практическая и научная значимость полученных результатов

Полученные результаты позволяют повысить эффективность комбинированного лечения больных с изолированным метастатическим поражением легких в результате снижения частоты развития клинически значимого постперфузионного отека легких при сохранении высокой терапевтической эффективности ИХПЛ. Разработанный метод дозирования мелфалана с 2013г. используется в клинике НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова и может быть рекомендован для широкого клинического применения.

Содержание и оформление диссертации

Диссертация имеет классическую структуру, изложена на 98 страницах текста, содержит 37 рисунков и 11 таблиц. Состоит из введения, обзора литературы, глав с описанием материала и методов исследования, собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций. Имеются оглавление, список сокращений и условных обозначений. Библиография включает 118 российских и зарубежных источников.

Во введении отражена актуальность и степень разработанности темы исследования, отображен личный вклад автора, сформулированы цель и задачи работы, определены научная новизна, практическая значимость и

положения, выносимые на защиту. Целью работы является улучшение результатов комбинированного лечения больных с легочными метастазами, включающего метастазэктомию с изолированной химиоперфузией легких мелфаланом, путем индивидуализации дозы цитостатика по данным КТ-денситометрии легких. Задачи исследования логично вытекают из поставленной цели.

Обзор литературы посвящен эволюции технологий лечения легочных метастазов. В обзоре с позиций доказательной медицины в своем историческом развитии рассматривается эффективность различных методов лечения, дается подробный анализ ИХПЛ как варианта высокодозной регионарной химиотерапии. Представленный обзор демонстрирует глубокое понимание автором исследуемой проблемы и определяет цель и задачи диссертационной работы.

Вторая глава диссертации описывает методику экспериментальной части исследования, выполненную на рентгеноконтрастных фантомах, и содержит подробное описание клинической части работы. В основе клинической части исследования лежат клинико-рентгенологические данные 72 пациентов с изолированным метастатическим поражением легких, которым была выполнена метастазэктомия с ИХПЛ мелфаланом в торакальном отделении НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в 2013-2015 гг. Наглядно представлен дизайн исследования, подробно изложены методы обследования больных и методика выполнения КТ-груди с внутривенным контрастированием и легочной денситометрией. Подробно описан способ расчета индивидуальной дозы мелфалана, изложены технические детали метастазэктомии с ИХПЛ. Перечислены использованные для обработки результатов исследования статистические методы.

Глава 3 посвящена результатам собственных исследований. Данные, полученные в экспериментальной части исследования с рентгеноконтрастными фантомами, свидетельствуют о зависимости результатов измерения рентгеновской плотности изотропного однородного фантома от положения зоны измерения относительно центра ротации КТ

системы, а также рентгеновской плотности соседних структур. Автором также отмечены возникающие при измерениях артефакты и высказаны предположения относительно их причины.

В клинической части исследования наглядно показано, что индексы нативной, артериальной и венозной плотности легкого сильно и статистически значимо коррелированы с КТ-объемом легкого. Это обстоятельство дает возможность использовать данные КТ-денситометрии для измерения индивидуального объема легкого и расчета удельной дозы химиопрепарата на единицу его объема. В ретроспективной части клинического исследования (38 ИХПЛ) автор сопоставляет фактические удельные дозы мелфалана с частотой развития постперфузионного отека легкого и приходит к заключению, что критическое значение допустимой дозы составляет 0,019 мг мелфалана на 1мл легочной ткани. Индивидуальная доза для конкретного больного должна рассчитываться исходя из этой величины.

В четвертой главе диссертации представлены результаты применения разработанной автором методики расчета индивидуальной дозы мелфалана для ИХПЛ. Показатели системной токсичности мелфалана при использовании индивидуальных дозировок не отличались от таковых для стандартно применяемых доз. Не было отмечено достоверных различий в общей частоте постперфузионного отека легкого как проявления локальной токсичности, однако развитие тяжелых, клинически значимых форм отека при индивидуальном расчете дозы наблюдалось достоверно реже, чем при традиционном дозировании. Лечебная эффективность предложенной методики индивидуального дозирования мелфалана, которая оценивалась по критериям общей и безрецидивной выживаемости, оказалась одинаковой в основной и контрольной группах.

Выводы диссертации объективны и полностью соответствуют задачам исследования. Представлены практические рекомендации, базирующиеся на полученных результатах. Список литературы соответствует ссылкам в

тексте. Автореферат отражает основные положения диссертации, содержит список публикаций автора по теме диссертации.

Замечания по диссертации

Замечаний принципиального характера не имеется. На единичные орфографические ошибки и стилистические неточности автору указано.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты представленного исследования могут быть использованы в практической деятельности специализированных онкологических стационаров при лечении изолированного метастатического поражения легких, а также в процессе обучения и повышения квалификации торакальных хирургов-онкологов.

Заключение

Диссертация Ван Тин «Оптимизация изолированной химиоперфузии легкого мелфаланом на основе компьютерной томографии», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология и 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научно-практической задачи. По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости результатов, представленная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г., № 842 (с изменениями от 01.10.2018 г., №1168), утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации, которые предъявляются к

диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Ван Тин, заслуживает присуждения искомой степени по специальностям 14.01.12. – онкология, 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Заведующий отделением торакальной хирургии
МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала
ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России,
доктор медицинских наук

О.В. Пикин

Подпись д.м.н. Пикина О.В. «удостоверяю»

Ученый секретарь
МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала
ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России



Е.И. Жарова

Пикин Олег Валентинович, заведующий отделением торакальной хирургии Отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, доктор медицинских наук

125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, дом 3

+7 (495) 945 – 80 – 20

«25» ноября 2019 г.