

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

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**

Одной из важнейших проблем онкологии, не утратившей своей актуальности на протяжении многих десятилетий, была и остается проблема лечения отдаленных метастазов, развитие которых является закономерным этапом естественного течения злокачественных опухолей. В качестве органов-мишеней при гематогенном метастазировании чаще всего выступают печень и легкие. При ряде опухолей нередко наблюдается так называемое «изолированное» метастатическое поражение этих органов, то есть клиническая ситуация, когда на протяжении продолжительного времени, а иногда и до конца жизни больного, не наблюдается других отдаленных метастазов.

Рецензируемая диссертация посвящена именно этой актуальной проблеме: усовершенствованию технологии комбинированного лечения изолированных легочных метастазов. На сегодняшний день, несмотря на значительный прогресс лучевой и лекарственной терапии, хирургическое удаление легочных метастазов остается наиболее эффективным методом лечения. Основным недостатком метастазэктомии является высокая частота местных рецидивов, обусловленных наличием остаточных микрометастазов, которые принципиально не могут быть выявлены при сегодняшнем уровне диагностики. Одним из решений проблемы элиминации остаточных микрометастазов является технология интраоперационной изолированной химиоперфузии легкого (ИХПЛ). До настоящего времени ИХПЛ имеет ограниченное применение вследствие нерешенности ряда технических

вопросов, в том числе индивидуального дозирования химиопрепарата. Избыточная экспозиция к цитостатику в ходе перфузии приводит к повреждению капиллярной мембраны сосудистого русла и развитию тяжелого интерстициального отека легкого. Недостаточная дозировка препарата снижает частоту этого осложнения, но уменьшает эффективность процедуры. Рассматриваемый в диссертации противоопухолевый препарат мелфалан широко применяется для ИХПЛ, его рекомендуемые в публикациях дозировки не имеют никаких научных обоснований. Актуальность настоящей диссертационной работы состоит в том, что автором для проведения ИХПЛ предложен научно обоснованный метод индивидуального дозирования мелфалана.

### **Научная новизна**

В работе впервые представлена сравнительная оценка частоты постперфузионного отека легкого и системных осложнений ИХПЛ при стандартном и индивидуальном дозировании мелфалана. Доказано, что индивидуальные дозировки мелфалана не снижают эффективности ИХПЛ.

Новым в диссертации также является исследование некоторых неизвестных ранее и недокументированных особенностей КТ-денситометрии, которые были учтены автором при разработке методики расчета дозы мелфалана для ИХПЛ по плотности КТ изображений легких с внутривенным контрастированием.

Подтверждением научной новизны исследования является полученный автором патент на изобретение № 2654417 «Способ расчёта дозы противоопухолевого препарата при выполнении нормотермической изолированной химиоперфузии лёгкого с метастазэктомией».

### **Обоснованность выводов и практических рекомендаций**

Выводы диссертации получены на основании адекватно проведенной статистической обработки клинического материала 54 пациентов, которым

было выполнено 72 ИХПЛ. Основная и контрольная группы были равны по объему. Автором накоплен репрезентативный клинический материал, обработка которого адекватными методами математической статистики позволила обоснованно прийти к выводам, содержащим решение поставленных задач. Практические рекомендации логично вытекают из контекста и выводов диссертации.

### **Практическая и научная значимость результатов**

На основании результатов диссертации можно ожидать существенного повышения эффективности, комбинированного лечения больных с изолированными легочными метастазами за счет уменьшения частоты клинически значимых форм постперфузионного отека легких при неизменной терапевтической эффективности ИХПЛ. Разработанный метод дозирования мелфалана используется в торакальном отделении клиники НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова и может быть рекомендован для более широкого клинического применения.

### **Содержание и оформление диссертации**

Диссертация лаконично изложена на 98 страницах текста, иллюстрирована 37 рисунками и 11 таблицами. Имеются введение, обзор литературы, главы с описанием материала и методов исследования, собственных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, оглавление, список сокращений. Библиография включает 118 российских и иностранных источников.

Введение отражает актуальность, степень разработанности темы исследования, личный вклад автора. Сформулированы цель и задачи работы, определены научная новизна, практическая значимость и положения, выносимые на защиту. Задачи исследования четко сформулированы и логично вытекают из поставленной цели.

В обзоре литературы излагаются исторические аспекты развития различных технологий лечения легочных метастазов, дается сравнительный

анализ их эффективности. Изолированная химиоперфузия легких рассматривается как современный вариант высокодозной регионарной химиотерапии. Представленный обзор свидетельствует о глубоком понимании автором исследуемой проблемы и определяет цель и задачи диссертационной работы.

Вторая глава диссертации посвящена материалу и методам, лежащим в основе работы, содержит подробное описание экспериментальной и клинической частей исследования. Экспериментальная часть работы выполнена на фантомах с различными концентрациями йопада. В клинической части исследования использованы клинико-рентгенологические данные 72 больных с изолированными легочными метастазами, которым была произведена метастазэктомия с ИХПЛ мелфаланом. Наглядно представлен дизайн исследования, подробно описаны методы обследования больных. 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 КТ-денситометрии изотропного однородного фантома от расположения 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 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.

В четвертой главе диссертации представлены результаты применения разработанной автором методики расчета индивидуальной дозы мелфалана для ИХПЛ. 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. В процессе ознакомления с работой возникли вопросы. В какие сроки после операции развивался постперфузионный отек? Какова была его динамика во времени и, соответственно, какой тактики лучевого исследования Вы придерживались?

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты диссертации могут быть использованы в практической деятельности онкологических диспансеров, 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.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой рентгенологии и радиационной медицины

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский

государственный медицинский университет

им. И.П. Павлова» Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор



**Амосов Виктор Иванович**

г.Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д.6/8

e-mail: vikt-amosov@yandex.ru

тел. +7 (921) 930-18-89

Подпись руки заверяю: Амосов В.И.

Вед. документовед: А.А.Янькова Янькова

19, 11 2019