



«УТВЕРЖДАЮ»
Врио директора Федерального
государственного бюджетного
учреждения «Томский национальный
исследовательский медицинский
центр Российской академии наук»
член-корреспондент РАН, д.б.н.,
профессор В.А. Степанов
«25» ноября 2019 года

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН 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

Проблема лечения метастазов злокачественных опухолей не утратила своей актуальности. Легкие являются типичной мишенью гематогенного метастазирования. У ряда больных в течение длительного времени можно наблюдать изолированное метастатическое поражение этого органа, которое может быть единственным, а иногда и последним проявлением опухолевого процесса. Наиболее эффективным методом лечения изолированных легочных метастазов является хирургическая метастазэктомия. Однако примерно у трети больных после хирургического удаления вторичных легочных очагов возникают местные рецидивы, которые обусловлены остающимися в паренхиме микрометастазами. Для лечения локальных рецидивов в большинстве случаев приходится выполнять повторные торакотомии.

Перспективным методом комбинированного лечения является метастазэктомия в сочетании с изолированной химиоперфузией легкого (ИХПЛ) высокими дозами цитостатика для элиминации остаточных микрометастазов.

Согласно данным литературы, ИХПЛ является эффективной, хорошо воспроизводимой и безопасной процедурой, положительно влияющей на качество и продолжительность жизни пациентов. Особое внимание уделяется

изучению возможностей использования различных типов противоопухолевых препаратов и поиску их максимально допустимых доз. При исследовании мелфалана было установлено, что максимальная переносимая доза этого препарата для нормотермической ИХПЛ составляет 60 мг. Согласно рекомендациям одних авторов, всем больным при ИХПЛ следует вводить фиксированную дозу, равную 50 мг мелфалана, которая может быть редуцирована с учетом объема ранее выполненных операций на лёгком. Другие авторы считают необходимым применять единую стандартную дозу 45мг мелфалана, независимо от антропометрических характеристик пациента.

Основой эффективности ИХПЛ является правильный выбор типа цитостатика и его дозировки, которая должна обеспечивать необходимый противоопухолевый эффект при минимальной системной и органной (легочной) токсичности. Имеющиеся методы индивидуализации дозы цитостатика основываются только на площади поверхности тела пациента без какого-либо учета физических параметров перфузируемого лёгкого (масса, объем), которые имеют значительную вариабельность, а также могут быть значительно снижены в результате предшествующих операций.

Таким образом, для дальнейшего повышения эффективности и безопасности ИХПЛ настоятельно требуется поиск новых методов индивидуального дозирования химиопрепаратов, в частности, мелфалана, что и является темой рецензируемого диссертационного исследования.

Научная новизна исследования

Автором впервые изучены некоторые недокументированные особенности измерения плотности рентгеновского изображения при КТ-денситометрии, что легло в основу методики расчета дозы мелфалана для изолированной химиоперфузии легкого на основании рентгеновской плотности перфузируемого легкого по КТ с внутривенным контрастированием.

Автором получена сравнительная оценка частоты развития постперфузионного отека легкого и системных осложнений ИХПЛ при индивидуальном и стандартном дозировании мелфалана. Показана высокая эффективность метастазэктомии с ИХПЛ при индивидуальном дозировании мелфалана по разработанной методике.

Научная новизна исследования подтверждена патентом на изобретение (Патент РФ № 2654417 «Способ расчёта дозы противоопухолевого препарата при выполнении нормотермической изолированной химиоперфузии лёгкого с метастазэктомией»).

Практическая и научная значимость полученных результатов

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 с 2013 года используется в клинике НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова и может быть рекомендован для широкого применения в специализированных стационарах.

Сформулированные практические рекомендации позволяют повысить безопасность и эффективность комбинированного лечения изолированного метастатического поражения легких.

Достоверность результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций

Автором проведен широкий спектр исследований по изучаемой проблеме. Методы исследования информативны и адекватны цели и задачам, которые были определены в настоящей работе. Полученные результаты и выводы, представленные в работе, обоснованы и достоверны, они вытекают из содержания работы и содержат решение поставленных перед исследователем задач. Статистический анализ выполнен с помощью современных программ.

Диссертационная работа Ван Ти основана на анализе большого клинического материала, включающего результаты КТ - исследований 72 пациентов с изолированными легочными метастазами, подвергнутых метастазэктомии с ИХПЛ мелфаланом в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2013 по 2015 гг. и анализа экспериментальной части исследования с использованием рентгеноконтрастных фантомов с измерением средней плотности паренхимы легкого и расчета дозы мелфалана.

В эксперименте с фантомами, проведенном автором, показана зависимость результатов измерения рентгеновской плотности однородного объекта от расположения зоны интереса по отношению к центру ротации КТ системы и плотности соседних структур, а также отмечены причины артефактов. В клинической части исследования показано, что индексы нативной, артериальной и венозной плотности легкого имеют сильную и значимую корреляцию с объемом легкого по КТ-вольюметрии. Это дает возможность использовать КТ-денситометрию для измерения объема легкого и расчета удельной дозы применяемого цитостатика на единицу объема легкого. В ретроспективной части клинического исследования (38 ИХПЛ) автор определяет применяемые удельные дозы мелфалана и частоту развития

постперфузионного отека легкого, что позволяет установить критическое значение допустимой дозы в 0,019 мг на 1мл легочной ткани. Индивидуальная доза для конкретного больного рассчитывается исходя из этой величины.

Автором показано, что системная токсичность мелфалана в индивидуальных дозировках не отличалась от таковой при использовании стандартных доз. Частота постперфузионного отека легкого как проявления локальной токсичности также не имела значимых различий, однако развитие тяжелых форм отека в группе индивидуального дозирования наблюдалось достоверно реже, чем при традиционном дозировании. Терапевтическая эффективность предложенной методики индивидуального дозирования оценивалась по критериям общей и безрецидивной выживаемости и оказалась одинаковой в сравнении с традиционными дозировками.

Основные положения исследования в достаточной мере представлены в 5 публикациях автора, в том числе имеется 4 статьи в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК РФ. Результаты диссертационной работы подвергались обсуждению на региональных, российских и международных научных съездах и конференциях. Автореферат и опубликованные статьи полностью отражают содержание работы, которая соответствует специальностям: 14.01.12 – онкология и 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

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, повышения квалификации и профессионального уровня торакальных хирургов-онкологов и лучевых диагностов.

Замечания по диссертации

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

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 ней, на основании выполненных автором исследований, решена важная научно-практическая задача для клинической онкологии, заключающаяся в разработке и использовании методики ИХПЛ мелфаланом при лечении больных с легочными метастазами путем индивидуализации дозы по данным КТ-денситометрии.

По своей актуальности, научной новизне, объему, диапазону 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, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Ван Тин, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12. – онкология, 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Отзыв на диссертацию Ван Тин обсужден и утвержден на совместной конференции отделения лучевой диагностики и торакального отделения НИИ онкологии Томского НИМЦ (протокол № 12 от « 14 » ноября 2019 года).

Заведующий отделением лучевой диагностики
НИИ онкологии Томского НИМЦ,
доктор медицинских наук, профессор, _____

Фролова И.Г.

Заведующий торакальным отделением
НИИ онкологии Томского НИМЦ,
доктор медицинских наук, профессор, _____

Тузиков С.А.

Подписи И.Г.Фроловой и С.А.Тузикова заверяю
Ученый секретарь
Томского НИМЦ,
кандидат биологических наук _____

Хитринская И.Ю.

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

Адрес: 634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5.

Телефон 8 (3822) 51 10 29, center@tnimc.ru; onco@tnimc.ru