

Отзыв

Официального оппонента на диссертационную работу

Ляпунова Александра Юрьевича

«Радионуклидные методы выявления сторожевых лимфатических узлов при органосохраняющем лечении инвазивного рака шейки матки у больных репродуктивного возраста», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология и 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Актуальность работы

Диссертационная работа Ляпунова А.Ю. посвящена изучению возможности применения радионуклидных методов выявления сторожевых лимфатических узлов при органосохраняющем лечении инвазивного рака шейки матки у больных репродуктивного возраста, а также поиску оптимального РФП, обладающего высокими показателями чувствительности и специфичности.

Рак шейки матки (РШМ) занимает пятое место (5,3%) в общей структуре онкологической патологии у женщин и первое место (21,9%) в возрастной категории от 15 до 39 лет. При этом обращает на себя особое внимание рост числа больных раком шейки матки среди женщин моложе 40 лет, с особенно заметным повышением заболеваемости РШМ в группе женщин до 29 лет, составляющим 2,1% в год.

Риск лимфогенной диссеминации опухоли при РШМ IA2 стадии в регионарные лимфатические узлы составляет 2,8–4,8%, при IB – 13,6–15,9%. При этом, характер лечебных мероприятий, в том числе объем хирургического вмешательства, в значительной степени зависит от наличия или отсутствия изменений в регионарных лимфоузлах. В связи с этим, возможность визуализации лимфоузлов, являющихся «первым барьером» на

пути лимфогенного метастазирования рака шейки матки, и оценка состояния указанных лимфоузлов непосредственно в ходе хирургического вмешательства с целью выявления метастазов в лимфоузлы, имеет важное значения для оптимизации лечебной тактики.

Появление метода, обеспечивающего точную диагностику состояния регионарных лимфатических узлов, является важным условием для осуществления индивидуального подхода к выбору объема оперативного вмешательства. По этой причине актуальность и практическая значимость исследования по изучению возможностей применения концепции «сторожевых» лимфатических узлов (СЛУ) в онкогинекологии не вызывает сомнений.

Научная новизна и практическая значимость научного исследования

Автором диссертации разработан и внедрен в клиническую практику метод идентификации сторожевых лимфатических узлов у больных раком шейки матки с помощью маркировки с использованием радиоколлоидов, последующей радионуклидной визуализации и интраоперационной детекции.

В результате проведенного исследования автором изучены, систематизированы и проанализированы особенности визуализации сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении инвазивного рака шейки матки. В диссертационной работе автором впервые проведена клиническая апробация радиофармпрепарата (РФП) на основе $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$. Доказано, что применение РФП на основе $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ позволяет выявлять СЛУ у абсолютного большинства (98,1%) больных раком шейки матки.

Подробно проанализирована топография маркированных лимфоузлов, установленная с помощью радионуклидной визуализации и их интраоперационной детекции, выполненной во время проведения

хирургических вмешательств. Установлено, что наиболее часто (в 51,5% случаев) СЛУ локализуются в проекции наружных подвздошных лимфатических узлов.

В работе доказано, что наличие метастатического поражения СЛУ у больных инвазивным раком шейки матки снижает 3 летнюю безрецидивную выживаемость до 85,7%. Напротив, в работе показано, что при отсутствии метастатического поражения СЛУ показатели трехлетней безрецидивной выживаемости достигают 100%.

Важным достоинством работы является разработанный алгоритм диагностических мероприятий, направленный на повышение точности диагностики метастатического поражения СЛУ у больных раком шейки матки, позволяющий более точно определять показания к органосохраняющему лечению или конверсии операции на расширенную экстрипацию матки с последующим адьювантным лечением..

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

Автором выполнен большой объем работы по изучению возможностей биопсии СЛУ у больных раком шейки матки. В диссертационной работе тщательно проанализированы результаты обследования и последующего клинического наблюдения за 60 первичными больными с $T_{1a2}N_xM_0 - T_{1b}N_xM_0$ стадиями рака шейки матки, получавших лечение в условиях отделения гинекологии НИИ онкологии Томского НИМЦ с 2010 по 2015 годы.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием прикладного программного пакета IBM SPSS statistics 20.0. Осуществлялся описательный и сравнительный анализ. Описательный анализ включал определение среднего арифметического значения (\bar{X}), ошибки среднего значения (m), а также расчет квартилей (Me , $Q1-Q3$) для не нормально и не симметрично распределенных параметров. Сравнительный

анализ основывался на определении достоверности разницы показателей по t-критерию Стьюдента для нормально распределенных и по Z-критерию Манна – Уитни для не нормально распределенных параметров. Для сравнения распределения качественных признаков использовали критерий χ^2 .

Автором диссертации по теме работы опубликовано 17 научных работ, в том числе 7 статей – в журналах, рекомендованных ВАК.

Значимость для медицинской науки и практики полученных автором диссертации результатов

Автор впервые в нашей стране осуществил анализ информативности биопсии сторожевых лимфоузлов с помощью радиокolloидных РФП у больных раком шейки матки. А.Ю. Ляпунов впервые провел сравнительный анализ эффективности различных коллоидных РФП, используемых для маркировки сигнальных лимфоузлов у онкогинекологических больных.

Кроме того, автор показал, что применение процедуры биопсии сигнальных лимфоузлов у больных раком шейки матки имеет принципиальное значение для выбора тактики противоопухолевой терапии, в частности, объема хирургического вмешательства.

Доказана целесообразность проведения процедуры выявления сторожевых лимфатических узлов с последующей биопсией и срочным морфологическим исследованием. Особенного внимания заслуживает то, что автором продемонстрирована высокая эффективность применения разработанного РФП на основе $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$.

Разработанный А.Ю. Ляпуновым алгоритм определения СЛУ при хирургическом лечении больных раком шейки матки, несомненно, имеет важное практическое значение и поможет существенно снизить частоту ложноотрицательных заключений при использовании биопсии СЛУ у онкогинекологических пациентов.

Особо следует отметить то, что автор убедительно показал прогностическое и клиническое значение результатов биопсии СЛУ у больных раком шейки матки.

Основное содержание работы

Диссертационная работа изложена на 131 странице машинописного текста и состоит из введения, трех глав (аналитического обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений, и указателя литературы, включающего 159 источников, из них 37 отечественных и 122 иностранных. Работа содержит 12 таблиц и 34 рисунка.

Во введении автором показана актуальность темы исследования, степень ее разработанности, четко определены цель и задачи исследования, обоснованы научная новизна, теоритическая и практическая значимость работы, степень достоверности результатов исследования, сформулированы положения, выносимые на защиту, указаны этапы апробации исследования.

Цель исследования актуальна, задачи сформулированы корректно и соответствуют поставленной цели. Практическая значимость и научная новизна сомнений не вызывают.

Обзор литературы дает представления об эпидемиологии рака шейки матки, исторических и современных аспектах выявления сторожевых лимфатических узлов. В нем приведены сведения об эффективности различных лучевых методов выявления сторожевых лимфатических узлов. Достаточно широко изложена информация о современных радиофармпрепаратах, проблемах и преимуществах связанных с ними.

В главе «Материалы и методы» дана подробная характеристика исследуемых групп в виде результатов 60 сцинтиграфических и интраоперационных исследований сторожевых лимфатических узлов. По

результатам срочного морфологического исследования вывлеченных сторожевых лимфатических узлов 14 пациенткам была выполнена конверсия на расширенную экстирпацию матки с транспозицией яичников, 46 пациенткам была выполнена радикальная абдоминальная трахелэктомия.

Группы исследования сопоставимы по возрастно-половой структуре, многообразию гистологических типов, локализации опухолевого процесса. Дизайн исследования хорошо представлен на схеме.

Подробно изложены все этапы сцинтиграфического и интраоперационного исследования сторожевых лимфатических узлов.

Третья глава посвящена результатам радионуклидного выявления сторожевых лимфатических узлов. Показано, что применение радиофармпрепарата на основе $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ позволяет облегчить сцинтиграфическую и интраоперационную визуализацию сторожевых лимфатических узлов. Чувствительность интраоперационной радиометрической индикации СЛУ с применением $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ составляет 98,1%, специфичность – 100%, точность – 99,8%.

В работе продемонстрированы наиболее типичные локализации сторожевых лимфатических узлов при инвазивном раке шейки матки, а эффективность метода выявления и биопсии сторожевого лимфатического узла была подтверждена полным отсутствием признаков метастазирования в регионарные лимфатические узлы на всем протяжении наблюдения.

Показано негативное влияние метастатического поражения сторожевых лимфатических узлов на показатели 3-х летней безметастатической выживаемости. Оптимизация хирургического вмешательства по результатам исследования СЛУ позволила сохранить 3-летнюю общую выживаемость на уровне 100%.

На основании многофакторного анализа был разработан алгоритм оценки зон регионарного метастазирования опухоли с целью оптимизации объема оперативного лечения.

Заключение написано хорошим литературным языком, в нем приведены общие положения исследования по изученным вопросам, что позволило автору четко сформулировать выводы и практические рекомендации.

Выводы диссертационной работы четко сформулированы, отражают содержание исследования, его цели и задачи. На их основании сформулированы научно обоснованные практические рекомендации по проведению по биопсии сторожевых лимфоузлов у больных раком шейки матки

В автореферате название таблицы 2 представляется не совсем точным. Кроме того, не до конца ясно какое значение автор вкладывает в показатель специфичности. Однако, указанные замечания, безусловно, носят непринципиальный характер. **Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет.**

Заключение

Таким образом, диссертация **Ляпунова Александра Юрьевича «Радионуклидные методы выявления сторожевых лимфатических узлов при органосохраняющем лечении инвазивного рака шейки матки у больных репродуктивного возраста»**, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология и 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача по применению современных радионуклидных методик выявления сторожевых лимфатических узлов, имеющая значение для клинической онкологии.

По актуальности, объёму исследования, научной новизне и практической значимости диссертация Ляпунова Александра Юрьевича отвечает требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. №842, изложенного в новой редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016г. №335 предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Ляпунов Александр Юрьевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология и 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Официальный оппонент

Заведующий научным отделением радиационной онкологии и ядерной медицины

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» МЗ РФ,

ведущий научный сотрудник,

доктор медицинских наук
Николаевич

Новиков Сергей

« 7 » ноября 2017 г.

Подпись д.м.н. С.Н. Новикова «заверяю»

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ

Доктор медицинских наук

Е. В. Демин

« _____ »



197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

Тел.: (812) 439-95-15. Факс: (812) 536-89-47

Эл. почта: oncl@rion.spb.ru