

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Красильникова Сергея Эдуардовича 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 избранной темы. Ежегодно диагностируется 16 710 новых случаев рака шейки матки. 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.

Традиционное противоопухолевое лечение при начальных стадиях позволяет в подавляющем большинстве случаев сохранить жизнь пациентки, однако приводит к необратимой утрате фертильности, что многократно снижает качество жизни молодых женщин, ранее не реализовавших репродуктивную функцию. В последнее десятилетие для лечения инвазивного рака шейки матки IA2–IB2 стадии по классификации FIGO у молодых больных все более широко внедряется органосохраняющая операция – радикальная абдоминальная трахелэктомия. Суть радикальной абдоминальной трахелэктомии состоит в полном удалении шейки матки с околошеечной клетчаткой, верхней третью влагалища и тазовыми лимфатическими узлами.

Многие авторы справедливо подчеркивают, что удаление лимфатических узлов не приносит пользу большинству пациенток с начальными стадиями рака шейки матки. Доступные в настоящее время неинвазивные методы исследования (УЗИ, компьютерная и магнитно-резонансная томографии, радионуклидные методы исследования) не могут дать четкого ответа о наличии или отсутствии метастазов в лимфатических узлах. Диагностировать микрометастазы можно только морфологическими или молекулярно-биологическими методами, для чего

необходима ткань опухоли, которую можно было бы исследовать под микроскопом. В связи с вышеизложенным концепция определения сторожевых лимфоузлов приобретает все большее признание и введена для многих локализаций опухолей в стандарты хирургического лечения Европейской организацией по изучению и лечению рака.

Широкое распространение в онкологической практике для визуализации сторожевых лимфатических узлов приобретают радионуклидные методы диагностики. Вместе с тем, возможности визуализации сторожевых лимфатических узлов при инвазивном раке шейки матки продолжают изучаться в исследованиях, и еще не введены в широкую клиническую практику. Кроме того, отсутствие зарегистрированных РФП для визуализации сторожевых узлов в Российской Федерации и недостатки зарубежных радиофармпрепаратов подтолкнуло нас к разработке и клиническим испытаниям собственного отечественного радиофармпрепарата на основе $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$.

Таким образом, работа А. Ю. Ляпунова, направленная на совершенствование методов радионуклидной визуализации сторожевых лимфатических узлов при инвазивном раке шейки матки, а также на клиническую апробацию разработанного отечественного РФП, отражает актуальные направления современной онкологии и лучевой диагностики в частности.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Диссертация основана на данных 60 сцинтиграфических и интраоперационных исследований, с последующим исследованием макропрепарата с помощью переносного гамма-зонда, выполненных у 60 пациенток, подвергшихся хирургическому лечению инвазивного рака шейки матки.

Работа выполнена с использованием широкого спектра клинических, статистических, морфологических и биохимических методов.

Основные положения и результаты диссертации доложены и обсуждены на научных региональных, Всероссийских и международных конференциях.

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, в том числе 7 статей в

научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

Научная новизна и практическая значимость научного исследования.

Впервые проведена клиническая апробация РФП на основе $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ для выявления сторожевых лимфатических узлов при органосохраняющем лечении больных раком шейки матки $\text{T}_{1a2}\text{N}_x\text{M}_0 - \text{T}_{1b}\text{N}_x\text{M}_0$ стадии. Доказано, что оптимальным РФП является $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$, который в 4–6 раза активнее аккумулируется в СЛУ, по сравнению с ^{99m}Tc -фитатным коллоидом, что облегчает их сцинтиграфическую и интраоперационную визуализацию.

Впервые показано, что наиболее часто СЛУ при раке шейки матки $\text{T}_{1a2}\text{N}_x\text{M}_0 - \text{T}_{1b}\text{N}_x\text{M}_0$ стадии локализуются в проекции наружных подвздошных лимфатических узлов (51,5 %) и в проекции запирательных лимфатических узлов (24,3 %).

Автором было доказано, что оценка состояния регионарных лимфатических коллекторов при раке шейки матки $\text{T}_{1a2}\text{N}_x\text{M}_0 - \text{T}_{1b}\text{N}_x\text{M}_0$ стадии позволяет оптимизировать объем хирургического лечения у пациенток с данной патологией.

Автором диссертации установлено негативное влияние метастатического поражения сторожевых лимфатических узлов на 3-летнюю безрецидивную выживаемость у больных раком шейки матки $\text{T}_{1a2}\text{N}_x\text{M}_0 - \text{T}_{1b}\text{N}_{0-1}\text{M}_0$ стадии.

Впервые на основании многофакторного анализа результатов сцинтиграфического и интраоперационного выявления сторожевых лимфатических узлов с последующей биопсией и срочным морфологическим исследованием разработан алгоритм оценки зон регионарного метастазирования опухоли с целью оптимизации объема оперативного лечения.

Значимость для медицинской науки и практики полученных автором диссертации результатов. Проведены клинические исследования радиофармпрепарата на основе $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$, доказано, что указанный РФП

позволяет интраоперационно визуализировать сторожевые лимфатические узлы при хирургическом лечении рака шейки матки $T_{1a2}N_xM_0 - T_{1b}N_xM_0$ стадии с чувствительностью 98,1% и специфичностью 100%, определены основные места локализации сторожевых лимфатических узлов у пациенток с данной патологией.

Доказано, что выявление и морфологическое исследование сторожевых лимфатических узлов у больных раком шейки матки $T_{1a2}N_xM_0 - T_{1b}N_xM_0$ стадии позволяет индивидуализировать объем оперативного вмешательства.

Разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм определения сторожевых лимфатических узлов с применением $^{99m}Tc-Al_2O_3$ при хирургическом лечении рака шейки матки $T_{1a2}N_xM_0 - T_{1b}N_xM_0$ стадии с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и интраоперационной радиометрической индикации.

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.

В литературном обзоре представлен аналитический обзор данных литературы, отражающий, данные об эпидемиологии рака шейки матки, его диагностики и лечения. Значительная часть обзора литературы посвящена методам выявления сторожевых лимфатических узлов, их историческим и современным аспектам. Анализ литературных источников позволил получить представление о современных возможностях выявления сторожевых

лимфатических узлов, на основании чего автор делает вывод о наличии ряда нерешенных проблем – отсутствие радиофармпрепаратов обладающими высокими диагностическими показателями. Характер изложения содержания библиографических отечественных и зарубежных источников обосновывает целесообразность выполнения данного исследования.

Вторая глава «Материалы и методы» традиционно посвящена характеристике клинического материала и описанию методов исследования. Методы исследования, выбранные автором, являются современными и высокоинформативными. Изложена методика выполнения сцинтиграфических и интраоперационных методов исследования и их оценка. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием прикладного программного пакета IBM SPSS statistics 20.0.

Третья глава посвящена анализу собственных результатов сцинтиграфического и интраоперационного выявления сторожевых лимфатических узлов.

Автором проведен сравнительный анализ результатов сцинтиграфического и интраоперационного выявления сторожевых лимфатических узлов с применением ^{99m}Tc -фитатного коллоида и $^{99m}\text{Tc}\text{-Al}_2\text{O}_3$.

Показано, что инновационный радиофармпрепарат на основе $^{99m}\text{Tc}\text{-Al}_2\text{O}_3$ превосходит ^{99m}Tc -фитатный коллоид по уровню аккумуляции РФП в сторожевых лимфатических узлах, что облегчает их сцинтиграфическую и радиометрическую визуализацию. Чувствительность интраоперационного выявления СЛУ с использованием $^{99m}\text{Tc}\text{-Al}_2\text{O}_3$ составляет 98,1 % и статистически значимо превышает этот показатель для ^{99m}Tc -фитатного коллоида (87,7 %).

Автором были выявлены наиболее типичные места локализаций сторожевых лимфатических узлов при инвазивном раке шейки матки.

Показано, негативное влияние метастатического поражения сторожевых лимфатических узлов на показатели 3-х летней безрецидивной выживаемости.

Текст диссертации сопровождается клиническими примерами.

В заключении представлено содержание работы и ее анализ с позиций

изложенных данных по проблеме выявления сторожевых лимфатических узлов у пациенток с инвазивным раком шейки матки.

По результатам диссертационной работы Ляпунова А.Ю. сформулировано четыре вывода, которые корректно отвечают задачам исследования. Практические рекомендации указывают на возможность применения результатов исследования в практическом здравоохранении – в работе отделений радионуклидной диагностики онкологических учреждений.

Соответствие автореферата содержанию диссертации. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней.

Принципиальных замечаний к работе нет. Материалы диссертации изложены последовательно, в полном соответствии с поставленными задачами. Решение всех задач, аргументированность и обоснованность выводов, вытекающих из изложенных данных, позволяют считать диссертацию завершённой.

При прочтении возникли некоторые вопросы, которые стоило бы обсудить при защите:

1. Встречались ли осложнения при введении фарм. препарата, если встречались, то как эти осложнения были купированы?
2. Противопоказания к введению фарм. препарата?

Несмотря на вопросы и замечания при изучении, диссертационная работа вызывает большой интерес.

Заключение. Таким образом, диссертационная работа 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

научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, содержится решение актуальной научной задачи – изучены возможности применения радионуклидных методов визуализации сторожевых лимфатических узлов с применением $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ при органосохраняющем лечении больных раком шейки матки T1a2NxM0 – T1bNxM0 стадии репродуктивного возраста.

Работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней (утв. Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сама автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.12 – онкология и 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Профессор кафедры онкологии
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор
«04» сентября 2017 г.



Сергей Эдуардович Красильников

Сведения: Красильников Сергей Эдуардович, доктор медицинских наук (14.01.12 – онкология), профессор кафедры онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, Сибирский федеральный округ, Новосибирская обл., г. Новосибирск, ул. Красный проспект, д. 52 Телефон: +7(383)3435622 Адрес электронной почты: professorkrasilnikov@rambler.ru)

Подпись д. м. н., профессора Красильникова С. Э. заверяю,
Ученый секретарь ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России
д. м. н., профессор



М.Ф. Осипенко