

## ОТЗЫВ

Доктора медицинских наук Рыжковой Д.В. на автореферат диссертации Ляпунова Александра Юрьевича на тему «Радионуклидные методы выявления сторожевых лимфатических узлов при органосохраняющем лечении инвазивного рака шейки матки у больных репродуктивного возраста», представляемого на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология и 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

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 (РАТ). Суть радикальной абдоминальной трахелэктомии состоит в полном удалении шейки матки с окологеечной клетчаткой, верхней третью влагалища и тазовыми лимфатическими узлами. В первую очередь выполняют тазовую лимфаденэктомию и удаленные лимфоузлы подвергают срочному гистологическому исследованию. В случае метастатического поражения лимфоузлов объем операции изменяется до расширенной экстирпации матки с транспозицией яичников. При благоприятном результате – отсутствии опухолевых клеток в лимфоузлах – выполняют второй этап радикальной абдоминальной трахелэктомии – удаление шейки матки с парацервикальной, параметральной клетчаткой и верхней третью влагалища. Особенно важным является возможность визуализации и оценки состояния лимфоузлов непосредственно в ходе хирургического удаления опухолей. В связи с этим, 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 (EORTC). В настоящее время, не изучена полностью возможность выявления сторожевых

лимфатических узлов при органосохраняющем лечении инвазивного рака шейки матки, что, в свою очередь, может быть весьма актуальным.

В диссертационной работе Ляпунова А.Ю. изучена возможность применения радионуклидных методов выявления сторожевых лимфатических узлов с применением  $^{99m}\text{Tc}$ -фитатного коллоида и  $^{99m}\text{Tc}\text{-Al}_2\text{O}_3$  при органосохраняющем лечении инвазивного рака шейки матки.

Выполненное исследование является актуальным. Автором четко сформулированы цель и задачи исследования, которые являются корректными, содержательными и отражают основную суть проведенной работы.

В автореферате подробно и обстоятельно представлены основные положения исследования, в ходе которого была впервые проведена клиническая апробация радиофармпрепарата на основе  $^{99m}\text{Tc}\text{-Al}_2\text{O}_3$  и продемонстрирована его высокая диагностическая эффективность. Автором были изучены основные пути лимфогенного метастазирования при инвазивном раке шейки матки. Проанализированы показатели 3-х летней общей, безрецидивной и безметастатической выживаемости в зависимости от состояния сторожевых лимфатических узлов. Кроме того, впервые был разработан алгоритм оценки зон регионарного метастазирования опухоли с целью оптимизации объема оперативного лечения.

Выводы сформулированные в завершение исследования, соответствуют поставленным задачам, логично вытекают из основных полученных результатов. Принципиальных замечаний к проделанной работе и представленному автореферату нет.

Диссертация Ляпунова А.Ю. на тему «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: «Онкология» (14.01.12) и «Лучевая диагностика, лучевая терапия» (14.01.13) является самостоятельной

законченной научной работой, полностью соответствует критериям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в ред. Постановления правительства РФ от 21.04.16 №335) предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор заслуживает искомой степени.

Заведующая НИЛ ядерной медицины,  
руководитель научно-клинического объединения  
ядерной медицины, профессор кафедры лучевых  
методов исследования и медицинской визуализации  
Федерального государственного  
бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский исследовательский  
центр им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ  
доктор медицинских наук

Д.В. Рыжкова

Подпись Рыжкова Д.В.  
УДОСТОВЕРЯЮ  
Специалист отдела персонала  
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России  
М.В. Турanova  
« 20 » г.



*Handwritten signature of D.V. Ryzhkova*



Рыжкова Дарья Викторовна  
«Национальный медицинский исследовательский  
центр им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ  
(ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»)  
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2,  
Телефон: +7 (812) 7025194.  
E-mail: ryzhkova\_dv@almazovcentre.ru

**В диссертационный совет Д 002.279.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр» Российской академии наук**

### **ОТЗЫВ**

Доктора медицинских наук В.В. Крылова на автореферат диссертации Ляпунова Александра Юрьевича на тему «Радионуклидные методы выявления сторожевых лимфатических узлов при органосохраняющем лечении инвазивного рака шейки матки у больных репродуктивного возраста», представляемой на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология и 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Разработка и внедрение в клиническую практику методов радионуклидного выявления сторожевых лимфатических узлов (с последующей биопсией и срочным морфологическим исследованием) при органосохраняющем лечении инвазивного рака шейки матки у пациенток репродуктивного возраста имеет большое значение для определения метастатического поражения регионарных лимфатических узлов и определения объема хирургического лечения. Клиническая апробация нового оригинального отечественного радиофармпрепарата (РФП) на основе  $^{99m}\text{Tc-Al}_2\text{O}_3$  является важным шагом в повышении эффективности оказания помощи этой категории больных.

На сегодняшний день предложены различные методики определения сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении инвазивного рака шейки матки. Среди них, таким методам ядерной медицины, как однофотонная эмиссионная компьютерная томография и интраоперационная детекция сторожевых лимфатических узлов с помощью переносного гамма-зонда принадлежит ведущее место. Однако, недостаточные диагностические показатели, достигаемые применением существующих РФП, а также отсутствие зарегистрированных в России РФП для выявления сторожевых лимфатических узлов, диктуют необходимость клинической апробации уже разработанного препарата на основе  $^{99m}\text{Tc-Al}_2\text{O}_3$ .

Выявление, биопсия и морфологическое исследование сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении инвазивного рака шейки матки позволяют точно оценить состояние регионарных лимфатических коллекторов, корректно определить стадию заболевания, а также индивидуализировать объем хирургической операции. Актуальным остается выявление наиболее частых локализаций сторожевых лимфатических узлов, а также оценка эффективности проведенного лечения инвазивного рака шейки матки с применением методики определения сторожевых лимфатических узлов с их биопсией и срочным морфологическим исследованием.

Таким образом, работа А.Ю. Ляпунова обладает очевидной актуальностью, научной новизной и практической значимостью.

Использованные автором в работе сцинтиграфические и радиометрические методики являются доступными и обладают при этом высокой диагностической ценностью. Внедрение в медицинскую практику результатов, полученных автором в ходе диссертационного исследования, позволит производить адекватную стратификацию опухолевого процесса, а также определить показания к органосохраняющему лечению при инвазивном раке шейки матки при стадиях опухолевого процесса T1a2NxM0 – T1bNxM0, решая тем самым важную медицинскую задачу.

Выводы и практические рекомендации аргументированы и не вызывают сомнений.

Основные положения и результаты диссертации А.Ю. Ляпунова отражены в 17 опубликованных научных работах. Апробация основных положений диссертации проводилась на различных конференциях и конгрессах.

На основании изучения автореферата можно сделать вывод, что диссертация Ляпунова А.Ю. на тему «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: «Онкология» (14.01.12) и «Лучевая диагностика, лучевая терапия» (14.01.13) является самостоятельной законченной научной работой, полностью соответствует критериям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного

Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в ред. Постановления правительства РФ от 21.04.16 №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Ляпунов А.Ю. заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук.

Заведующий отделением радиохирургического  
лечения  
открытыми радионуклидами  
Медицинского радиологического научного  
центра им. А.Ф. Цыба –  
филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»  
Минздрава России  
доктор медицинских наук

Крылов Валерий Васильевич

Подпись Валерия Васильевича Крылова заверяю

Ученый секретарь  
МРНЦ им А.Ф. Цыба  
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»  
Минздрава России  
кандидат биологических наук



Печенина Нина Александровна

Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал  
федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный  
медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
249031 Калужская область, г. Обнинск, Жукова - 10

## ОТЗЫВ

Доктора медицинских наук, профессора И.В.Берлева на автореферат диссертации Ляпунова Александра Юрьевича на тему «Радионуклидные методы выявления сторожевых лимфатических узлов при органосохраняющем лечении инвазивного рака шейки матки у больных репродуктивного возраста», представляемого на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология и 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Ежегодно диагностируется 16710 новых случаев рака шейки матки. Стандартизированный показатель составляет – 15,1 на 100 тыс. женского населения. Прирост заболеваемости с 2005 по 2015 г. составил 24,47%. Основным методом лечения рака шейки матки является хирургическое лечение. Важным критерием прогноза и тактики лечения пациентов с инвазивным раком шейки матки является наличие или отсутствие поражения регионарных лимфатических узлов. 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. Изучение и поиск методов выявления сторожевых лимфатических узлов при инвазивном раке шейки матки является актуальной научной задачей, поскольку способствует уточнению стадии заболевания, индивидуализации объема оперативного вмешательства, в том числе определению показаний к органосохраняющему лечению, а также более адресному применению адьювантной терапии.

С учетом приведенных данных диссертационная работа Ляпунова А.Ю., посвященная изучению радионуклидных методов выявления сторожевых лимфатических узлов при органосохраняющем лечении инвазивного рака шейки матки у больных репродуктивного возраста, бесспорно, является актуальной.

В ходе выполненного исследования показано, что оптимальным РФП для выявления сторожевых лимфатических узлов является  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ , применение которого облегчает скинтиграфическое и интраоперационное выявление сторожевых лимфатических узлов. Автором установлено, что наиболее типичными локализациями СЛУ при инвазивном раке шейки матки  $\text{T}_{1a2}\text{N}_x\text{M}_0$  –  $\text{T}_{1b}\text{N}_x\text{M}_0$  стадии являются: наружные подвздошные лимфатические узлы – 51,5%, запирающие лимфатические узлы – 24,3%, внутренние подвздошные лимфатические узлы – 15,5% и общие подвздошные лимфатические узлы – 8,7%. Доказано негативное влияние метастатического поражения сторожевых лимфатических узлов на показатели 3-х летней безрецидивной выживаемости. Научно-практическая значимость работы определяется тем, что автором был разработан алгоритм оценки зон регионарного метастазирования опухоли с целью оптимизации объема оперативного лечения, позволяющий выявлять сторожевые лимфатические узлы с высокой эффективностью.

Результаты исследования доложены на конференциях и конгрессах различного уровня, представлены в 17 научных публикациях, семь из которых в журналах рекомендованных ВАК.

Выводы, сформулированные в завершении работы, соответствуют поставленным задачам, логично вытекают из основных полученных результатов. Проведенный статистический анализ подтверждает достоверность результатов, обоснованность выводов и аргументированность практических рекомендаций. Принципиальных замечаний к проделанной работе нет.

45

Считаю целесообразным более широкое внедрение результатов диссертационного исследования в практику здравоохранения и учебный процесс на кафедрах онкологии.

Данное исследование является законченной научно-квалификационной работой. Полностью соответствует критериям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в ред. Постановления правительства РФ от 21.04.16 №335) предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Автор работы Ляпунов А.Ю. заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология и 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Руководитель научного онкогинекологического отделения Федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор  
И.В. Берлев

« 08 » 12 \_\_\_\_\_ 2017 г.

197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68

Тел.: (812) 439-9555. Факс: (812) 596-8947. Эл.почта: [oncl@rion.spb.ru](mailto:oncl@rion.spb.ru)

Подпись руководителя онкогинекологического отделения доктора медицинских наук, профессора И.В. Берлева «ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук

Е.В. Демин

« 08 » 12 \_\_\_\_\_ 2017 г.



## ОТЗЫВ

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

Рак шейки матки 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. Риск лимфогенной диссеминации опухоли при РШМ IA2 стадии в регионарные лимфатические узлы составляет 2,8–4,8%, при IB – 13,6–15,9%. Многие авторы справедливо подчеркивают, что рутинное удаление лимфатических узлов не приносит пользу большинству пациенток с начальными стадиями рака шейки матки. Морфологическое исследование лимфатических узлов, проведенное экспресс-методом или в плановом порядке является основным критерием для определения необходимости выполнения лимфодиссекции. В настоящее время наиболее оптимальной стратегией является технология определения сторожевых лимфоузлов. В этой связи, новые подходы, направленные на оптимизацию диагностики поражения лимфатического аппарата, предполагающие использование новых генераций радиофармпрепаратов, несомненно, являются актуальными и своевременными. Диссертационная работа А.Ю. Ляпунова посвящена изучению возможности практического применения концепции сторожевых лимфатических узлов, поиску оптимального радиофармпрепарата, а также оценке эффективности лечебной тактики, предполагающей дифференцированный подход к выполнению лимфодиссекции, что, в свою очередь, является важной научно-практической задачей в области онкологии и персонализированной медицины. Работа выполнена на современном методологическом уровне. Проведенный объем исследования является репрезентативным. Для статистической обработки

результатов использованы информативные и адекватные методы. Автором показано, что применение радиофармпрепарата на основе  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$  позволяет выявлять сторожевые лимфатические узлы с чувствительностью 98,1%, специфичностью – 100% и точностью – 99,8%. Прослежены наиболее типичные локализации СЛУ, что имеет важное практическое значение. Разработан и представлен алгоритм определения хирургической тактики, основанной на оценке регионального метастазирования. Автором было продемонстрировано, что оптимизация хирургического вмешательства у больных инвазивным раком шейки матки по результатам исследования СЛУ позволяет сохранить 3-летнюю общую и безметастатическую выживаемость на уровне 100%. Выводы соответствуют поставленным задачам, логично вытекают из основных полученных результатов. Принципиальных замечаний к проделанной работе нет. Данное исследование является законченной научно-квалификационной работой. Полностью соответствует критериям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Постановления Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в ред. Постановления правительства РФ от 21.04.16 №335) предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Автор работы Ляпунов А.Ю. заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология и 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Заведующий курсом онкологии ГБОУВО КемГМУ

К.м.н., доцент

Ю.А.Магарилл

Подпись Ю.А.Магарилла заверяю

Проректор по научной и лечебной работе

Д.м.н., профессор



Т.В. Попонникова

Адрес: 650029, Россия, г.Кемерово, ул.Ворошилова 22-а

Тел. 8(384-2) 73-48-56

Эл. почта: kemsma@kemsma.ru

48