

«УТВЕРЖДАЮ»  
Заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБУ  
«НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России  
Академик РАН,  
Долгушин Б.И.



30 » июля 2017 г.

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**о научно-практической значимости диссертационной работы  
Ляпунова Александра Юрьевича «Радионуклидные методы выявления  
сторожевых лимфатических узлов при органосохраняющем лечении  
инвазивного рака шейки матки у больных репродуктивного возраста»,  
представленной к защите на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук по специальностям 14.01.12 – онкология, 14.01.13 –  
лучевая диагностика, лучевая терапия.**

### Актуальность темы диссертационного исследования

Диссертационная работа Ляпунова Александра Юрьевича посвящена актуальной проблеме современной онкологии.

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. При этом обращает на себя особое внимание рост числа больных раком шейки матки среди женщин моложе 40 лет, с заметным повышением заболеваемости раком шейки матки (РШМ) в группе женщин до 29 лет, составляющим 2,1% в год.

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 околошеечной клетчаткой, верхней третью влагалища и тазовыми лимфатическими узлами. В первую очередь

влагалища и тазовыми лимфатическими узлами. В первую очередь выполняют тазовую лимфаденэктомию и удаленные лимфоузлы подвергают срочному гистологическому исследованию. В зависимости от его результатов ход операции корректируется. 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 с целью выявления лимфогенного метастазирования при злокачественных новообразованиях шейки матки.

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 (EORTC). Сторожевые лимфатические узлы, фильтруя афферентную лимфу, становятся «капканом» для злокачественных клеток, поэтому биопсия СЛУ (с последующим гистологическим исследованием) является объективным диагностическим критерием распространения злокачественного процесса.

Применение радиоактивных нанокolloидов в онкологии основано на их способности быстрого и эффективного выявления СЛУ. Оптимальным методом выявления СЛУ считается использование нанокolloидов меченных технецием-99m для сцинтиграфического и радиометрического определения локализации лимфоузла.

В нашей стране для выявления СЛУ применяется  $^{99m}\text{Tc}$ -фитатный коллоид. Основным недостатком этого радиофармпрепарата (РФП) является невысокий уровень его аккумуляции в СЛУ (1–3% от введенной дозы).

Учитывая отсутствие зарегистрированных в Российской Федерации препаратов для визуализации СЛУ, в Томском НИМЦ и Томском политехническом университете в рамках проекта № 16.N08.12.1011 «Доклинические исследования нового лимфотропного радиофармацевтического препарата на основе меченного технецием-99m гамма-оксида алюминия» (ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу») был разработан оригинальный РФП на основе меченного технецием-99m гамма-оксида алюминия ( $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ ) для выявления сторожевых лимфатических узлов.

С представленных позиций исследование А.Ю. Ляпунова, направленное на изучение 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  $\text{T}_{1a2}\text{N}_x\text{M}_0 - \text{T}_{1b}\text{N}_x\text{M}_0$  стадии репродуктивного возраста, является достаточно актуальным.

### **Научная новизна**

Научная новизна исследования, выполненного Ляпуновым А.Ю., не вызывает сомнений. Автором детально изучена диагностическая эффективность ОФЭКТ и интраоперационной радиометрической индикации СЛУ с использованием  $^{99m}\text{Tc}$ -фитатного коллоида и  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ . 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  $^{99m}\text{Tc}$ -фитатным коллоидом, что облегчает их сцинтиграфическую и интраоперационную визуализацию.

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

Впервые автором были оценены показатели 3-летней общей, безрецидивной и безметастатической выживаемости у женщин репродуктивного возраста, больных раком шейки матки  $T_{1a2}N_xM_0 - T_{1b}N_xM_0$  стадии, в зависимости от состояния сторожевых лимфатических узлов. Установлено, что метастатическое поражение сторожевых лимфатических узлов снижает 3-летнюю безрецидивную выживаемость до 85,7%.

Автором разработан алгоритм по использованию радионуклидных методов выявления сторожевых лимфатических узлов при органосохраняющем лечении больных  $T_{1a2}N_xM_0 - T_{1b}N_xM_0$  стадии рака шейки матки. Эффективность алгоритма: чувствительность 98,1% и специфичностью 100%, точность – 99,8%.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Практическая значимость диссертационной работы А.Ю. Ляпунова определяется тем, что автором в результате выполнения однофотонной-эмиссионной компьютерной томографии и интраоперационной радиометрической индикацией с последующей биопсией и срочным морфологическим исследованием был разработан алгоритм оценки зон регионарного метастазирования опухоли с целью оптимизации объема оперативного лечения.

Автором, с учетом выявленных диагностических показателей был определен оптимальный радиофармпрепарат для выявления сторожевых лимфатических узлов.

Высокая эффективность разработанного алгоритма позволяет рекомендовать его для широкого применения в онкологической практике для оценки зон регионарного метастазирования опухоли при инвазивном раке шейки матки.

## Обоснованность и достоверность полученных результатов и сформулированных выводов

Автором проведен широкий спектр исследований по изучаемой проблеме. Методы исследования информативны, цели и задачи адекватны. Полученные результаты и выводы, представленные в работе, обоснованы и достоверны. Статистический анализ выполнен с помощью современных программ IBM SPSS statistics 20.0.

Диссертационная работа А.Ю. Ляпунова основана на анализе достаточного клинического материала, включающего результаты исследования и лечения 60 пациенток, находившихся на обследовании и лечении НИИ онкологии Томского НИМЦ с 2010 по 2015 года. Всем больным с инвазивным раком шейки матки  $T_{1a2}N_xM_0 - T_{1b}N_xM_0$  стадии проводился комплекс скintiграфических и радиометрических исследований направленных на выявление сторожевых лимфатических узлов и последующим хирургическом лечении в объеме радикальной абдоминальной трахелэктомии или расширенной экстирпации матки с транспозицией яичников, в зависимости от состояния регионарных лимфатических коллекторов и наличия или отсутствия опухолевых клеток по линии резекции.

Скintiграфическое исследование проводилось через 18 часов после введения радиофармпрепарата (группа контроля -  $^{99m}Tc$ -фитатный коллоид, основная группа -  $^{99m}Tc-Al_2O_3$ ). Исследование проводилось в режиме однофотонной-эмиссионной компьютерной томографии, с последующей реконструкцией срезов. Во время операции проводилась интраоперационная детекция сторожевых лимфатических узлов с последующей радиометрией макропрепарата. Далее проводилась биопсия сторожевых узлов с последующим срочным морфологическим исследованием. Ход операции корректировался в зависимости от результатов морфологического исследования СЛУ и с линии резекции.

В работе автором убедительно показана целесообразность применения радионуклидных методов выявления сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении инвазивного рака шейки матки.

Показано, что инновационный радиофармпрепарат на основе  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$  превосходит  $^{99m}\text{Tc}$ -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 87,7% для  $^{99m}\text{Tc}$ -фитатного коллоида. Помимо этого были выявлены наиболее типичные локализации СЛУ при инвазивном раке шейки матки.

Автором было показано, что наличие метастатического поражения СЛУ у больных инвазивным раком шейки матки снижает безрецидивную выживаемость до 85,7%, при значении этого показателя 100% ( $p < 0,05$ ) у пациенток с интактными СЛУ. Оптимизация хирургического вмешательства по результатам исследования СЛУ позволяет сохранить 3-летнюю общую и безметастатическую выживаемость на уровне 100%.

Особо необходимо отметить, что автору удалось разработать алгоритм оценки зон регионарного метастазирования опухоли с целью оптимизации объема оперативного лечения.

Полученные результаты, содержащиеся в диссертации, научно обоснованы и достоверны. Обоснованность научных результатов подтверждается корректной статистической обработкой с использованием прикладного программного пакета IBM SPSS statistics 20.0. Выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы результатом анализа полученных данных, они вытекают из содержания работы и содержат решение поставленных перед исследователем задач.

Основные положения диссертации и результаты диссертационной работы широко представлены в печати, обсуждались на международных, Российских и регионарных конференциях. Результаты исследования

опубликованы в 17 научных работах, в том числе имеются 7 статей в журналах рекомендованных ВАК.

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

Задачи исследования успешно решены по всем пунктам. Особого внимания заслуживает разработка и внедрение в клиническую практику метода выявления сторожевых лимфатических узлов с помощью разработанного РФП на основе  $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}_2\text{O}_3$ , поскольку данный радиофармпрепарат обладает высокими диагностическими показателями.

Результаты представленного исследования могут быть рекомендованы к клиническому использованию в специализированных учреждениях онкологического профиля, а также применены в учебном процессе на кафедрах онкологии в медицинских ВУЗов.

### **Заключение**

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 самостоятельной законченной научно-квалификационной работой. В ней решена актуальная задача, касающаяся вопросов радионуклидных методов выявления сторожевых лимфатических узлов при органосохраняющем лечении рака шейки матки.

По объему и методологическому уровню выполненных исследований, научной новизне, практической значимости полученных результатов,

количеству публикаций работа полностью соответствует требованиям 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.

Отзыв обсужден на конференции НИИ клинической и экспериментальной радиологии, протокол № 7 от 28 ноября 2017 года.

Заведующий лабораторией радиоизотопной диагностики  
НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»  
Минздрава России

Ширяев С.В.

Подпись Ширяева С.В. «Подтверждаю»

Ученый Секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии  
им. Н.Н. Блохина» Минздрава России



Кубасова И.Ю.

115478 Москва, Каширское шоссе, д. 24

Тел. +7 (499) 324 1114, e-mail:ronc@list.ru